

FoundationOne® CDx: Bestimmung von genetischen Profilen solider Tumore

Rapid Assessment



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Rapid Assessment Nr. 14
ISSN 1996-935X
ISSN online: 1998-9368

FoundationOne® CDx: Bestimmung von genetischen Profilen solider Tumore

Rapid Assessment



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, September 2019

Projektteam

Projektleitung: Priv. Doz. Dr. phil Claudia Wild

Projektbearbeitung: Priv. Doz. Dr. phil Claudia Wild
Nicole Grössmann, MSc

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA(Hons), MA

Interne Begutachtung: Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister, MA

Externe Begutachtung: Univ. Prof. Dr. rer. nat. Berthold Huppertz, Lehrstuhl für Zellbiologie, Histologie und Embryologie, Gottfried Schatz Forschungszentrum, Medizinische Universität Graz

Korrespondenz

Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Wild C., Grössmann N. FoundationOne®CDx: Bestimmung von genetischen Profilen solider Tumore. Rapid Assessment Nr. 14; 2019. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen

Disclaimer

The external reviewers did not co-author the scientific report and do not necessarily all agree with its content. Only the LBI-HTA is responsible for errors or omissions that could persist. The final version and the policy recommendations are under the full responsibility of the LBI-HTA.

Die Externen Reviewer waren nicht als Co-Autoren tätig und stimmen daher nicht notwendigerweise mit dem gesamten Inhalt überein. Das LBI-HTA ist für etwaige Fehler, und die finale Version mitsamt Empfehlung verantwortlich.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<https://hta.lbg.ac.at/page/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<https://hta.lbg.ac.at/>

Die Rapid Assessment Dokumente des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA werden ausschließlich über das Internetportal <http://eprints.hta.lbg.ac.at> der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt

Rapid Assessment Nr.: 14

ISSN 1996-935

ISSN online:1996-9368

© 2019 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	7
Executive Summary	9
1 Hintergrund	11
Fragestellung.....	14
2 Methodik	15
2.1 Literatursuche und -auswahl	15
2.2 Qualitätskontrolle.....	16
2.3 Qualitätssicherung	17
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Zugelassene Multigen Panels	19
3.2 Evidenz zum klinischen Nutzen von FoundationOne®CDx	20
3.2.1 Studiendesigns zur Validierung prädiktiver Biomarker	20
3.2.2 Evidenz aus prospektiven vergleichenden Studien.....	22
3.3 Häufigkeit von Tumor-assoziierten Mutationen & Therapieoptionen	23
3.3.1 Prävalenz von genetischen Alterationen.....	24
3.3.2 Häufigkeit von Therapieoptionen	27
3.4 Zugelassene Biomarker-basierte onkologische Therapien und deren klinische Ergebnisse.....	30
4 Diskussion	37
4.1 Zusammenfassung.....	37
4.2 Limitationen	38
4.3 Handlungsoptionen	39
4.4 Fazit.....	40
5 Referenzen.....	41
Anhang	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Unterschiede in HER2+ Raten in Österreich 2011	12
Abbildung 2.1-1: Flow chart of study selection (PRISMA Flow Diagram)	16
Abbildung 3.2-1: Basket Trial Design	21
Abbildung 3.3-1: Verteilung von mit FoundationOne®CDx identifizierten genetischen Alterationen mit zugelassenen und in Prüfung befindlichen Medikamenten (2014)	23
Abbildung 3.4-1: NSCLC-Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien	32
Abbildung 3.4-2: NSCLC-Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien	33
Abbildung 4.1-1: Klinische Umsetzbarkeit und Marktanalyse	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Herausforderungen in der Immunhistochemie (IHC)	11
Tabelle 2.1-1: Inclusion criteria	15
Tabelle 3.1-1: Anbieter von Genpanels zum „Tumorprofiling“ (kein Anspruch auf Vollständigkeit)	19
Tabelle 3.3-1: Prävalenzstudien (n=11) zu genetischen Alterationen (molekulares Profiling) mit FoundationOne®CDx 25	
Tabelle 3.3-2: Ein-armige Studien mit genetic-profiling (FoundationOne®CDx)-basierten onkologischen Therapien (retrospektiv n=9, prospektiv n=3)	28
Tabelle 3.4-1: EMA zugelassene Biomarker-basierte Therapien bei soliden Tumoren	30
Tabelle 3.4-2: Klinischer Nutzen von EMA zugelassene Biomarker-basierte Therapien mittels ESMO-MCBS v1.1 original und adaptiert	35
Tabelle 3.4-3: Biomarker-Subgruppen Bewertungen des Klinischen Nutzens mittels original ESMO-MCBS v1.1	36
Tabelle A 1: Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling FDA	45
Tabelle A 2: Prävalenzstudien zu genetischen Alterationen (molekulares Profiling) mit FoundationOne®CDx	49

Abkürzungsverzeichnis

ALK.....	Anaplastic Lymphoma Kinase	MCB	Meaningful Clinical Benefit
B-RAF	Oncogene in murine sarcoma	MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
BRCA 1/2.....	Breast Cancer Gene 1 und 2	mCRC.....	Metastatic colorectal cancer
CE.....	Conformité Européene	MET	Mesenchymal-Epithelial Transition
CGH	Comparative Genomic Hybridization	MSI.....	Microsatellite instability
CGP	Comprehensive Genomic Profiling	NGS	Next-Generation-Sequencing
CI.....	Confidence interval	NRG1.....	Neuregulin 1
CR	Complete Response	NSCLC.....	Non small cell lung carcinoma
DNA.....	Deoxyribonucleic acid	NTRK1	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1
DTA	Diagnostic Test Accuracy	OS	Overall Survival
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	PALGA.....	Nationwide Network and Registry of Histo- and Cytopathology in the Netherlands
EMA	European Medicines Agency	PCR	Polymerase chain reaction
ESMO.....	European Society of Medical Oncology	PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
ESMO-MCBS	European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale	PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
F&E.....	Forschung und Entwicklung	PFS	Progression-free survival
FDA.....	Food and Drug Administration	PRO	Patient-reported outcome
FISH.....	Fluorescence in situ hybridization	RCT	Randomized controlled trial
FORTiTher.....	Forschungsverbund Tumordiagnostik für Individualisierte Therapie	RET	Receptor tyrosine kinase
GMS	Genomic Medicine Sweden	RNA.....	Ribonucleic acid
HER2+	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 positive	RoB	Risk of Bias
HR.....	Hazard Ratio	ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein 1
HTA	Health Technology Assessment	TLV	Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency
IHC	Immunohistochemistry	TMB	Tumor Mutational Burden
K-RAS	Oncogene in Kirsten rat sarcoma virus	WES.....	Whole Exome Sequencing
		WGS	Whole Genome Sequencing

Zusammenfassung

Hintergrund

Biomarker haben in den letzten Jahren in der Onkologie enorm an Bedeutung zugenommen. Als sogenannte „personalisierte Medizin“ unterstützen sie klinische Entscheidungen dabei, PatientInnen, d. h. deren Tumore, in Hinsicht auf ein Ansprechen auf Therapien einzuschätzen. Seit kurzem werden nun auch Multigen-Panels (wie FoundationOne®CDx) für ein umfassendes, molekulargenetisches Tumorprofiling angeboten, die eine simultane Analyse von wenigen bis mehreren hundert genetischen Veränderungen in Krankheitsgenen ermöglichen. Diese Analyse wird mithilfe von Next-Generation-Sequencing (NGS) basierend auf Tumorproben durchgeführt. Die Hoffnung an Multigen-Panels ist, dass gezielte Therapien für an Krebs erkrankte PatientInnen eingesetzt werden können, um letztendlich zu besseren klinischen Ergebnissen (längere Überlebenszeit, bessere Lebensqualität) zu kommen. Die gesundheitspolitische Frage stellt sich daher, ob eine Multigendiagnostik mithilfe von Genpanels zu besseren klinischen Ergebnissen als herkömmliche single-Biomarker Stratifizierung oder klinische Einschätzung führt.

Methode

Zur Beantwortung der Forschungsfragen wurde eine systematische Literatursuche zu FoundationOne®CDx durchgeführt, der Hersteller kontaktiert und eine Handsuche nach weiteren Informationen durchgeführt. Es konnten elf Prävalenzstudien zu Häufigkeiten von genetischen Veränderungen in soliden Tumoren (mithilfe von FoundationOne®CDx erkannt), sowie drei prospektive und neun retrospektive Fallserien (Beobachtungsstudien) identifiziert werden, aber keine vergleichenden Studien.

Ergebnisse

Von der European Medicines Agency (EMA) sind derzeit 57 Wirkstoffe – die Mehrzahl davon (n=31) onkologische Arzneimittel – zugelassen, für die ein diagnostischer Test („Companion Diagnostics“) vorgeschrieben oder empfohlen ist. In den letzten 20 Jahren wurden acht Biomarker identifiziert und in klinischen Studien – zum Teil post hoc, zum Teil prospektiv – validiert. An weiteren Biomarkern vor allem bei Tumoren mit hoher Mutationsrate (NSCLC) wird derzeit intensiv geforscht.

Die Mehrheit der soliden Tumore (54-96 %) zeigen mehrere genetische Veränderungen, sodass je PatientIn 2-2,6 potentielle Therapieoptionen (zugelassene UND in Forschung befindliche) vorgeschlagen werden (könnten). Diese potentiellen Therapieoptionen sind mehrheitlich (62-92 %) off-label Verwendung von Medikamenten. Nur ein kleiner Prozentsatz der in FoundationOne®CDx analysierten 324 Gene hat derzeit Relevanz für zugelassene Medikamente.

Es konnten keine vergleichenden klinischen Studien zum Zusatznutzen von FoundationOne®CDx im Vergleich zu derzeitiger klinischer Praxis identifiziert werden. Daher können auch keine Aussagen zum Nutzen gemacht werden.

Biomarker als Prädiktor für Therapieerfolg: zunehmende Bedeutung für klinische Entscheidungsfindung

Multigen Panels zum „Tumorprofiling“

**gesundheitspolitische Frage:
Führt ein Mehr an Diagnostik auch zu besseren klinischen Ergebnissen?**

**systematische Literatursuche
Herstellerkontakt**

**Prävalenzstudien
klinische Studien
Evidenzsynthese**

**31 onkologische Medikamente mit Companion Diagnostika zugelassen, seit 20 Jahren:
8 validierte Biomarker**

54-96 % solider Tumore zeigen mehrere genetische Veränderungen, Konsequenz: off-label Therapieempfehlungen

keine vergleichenden Studien zu FoundationOne®CDx = keine Aussage möglich

Validierung neuer Biomarker in Vergleichsstudien notwendig

trotz Stratifizierung sind viele onkologische Medikamente oft wenig wirksam

Rezente Zulassungsstudien von Biomarker-basierten onkologischen Therapien zielen entweder darauf ab, die Wirksamkeit und Sicherheit in einer vorselektierten PatientInnenpopulation auf Grundlage eines Biomarkers zu untersuchen oder mittels Subgruppenanalyse die sensitivste PatientInnengruppe zu identifizieren. Eine Validierung der Relevanz eines Biomarkers als Prädiktor für Ansprechen/Therapieerfolg erfolgt in entsprechenden klinischen tumorspezifischen Vergleichsstudien, da Biomarker nicht in jedem Tumortyp dieselbe klinische Relevanz haben. Trotz Stratifizierung nach Biomarkern ist der klinische Nutzen (nach ESMO) vieler onkologischer Therapien zum Teil marginal.

Schlussfolgerung

keine wissenschaftliche Evidenz zum Mehrwert

Derzeit liegt keine wissenschaftliche Evidenz vor, dass Diagnostik mit Multigen-Panels zur Erarbeitung von Therapievor schlägen zu besseren klinischen Ergebnissen führt. Nur wenige Biomarker sind validiert und von EMA wie FDA empfohlen, viele weitere befinden sich erst im Forschungsstadium, wenngleich viele Erwartungen und Hoffnungen an Multigen-Panels formuliert werden.

viele Erwartungen & Hoffnungen

Multigen Panels: Potential für breiten (nicht Evidenz-basierten) off-label use

Es kann prognostiziert werden, dass Multigen-Panels das Potential haben, eine breite off-label Anwendung von Medikamenten zu stimulieren, ohne dass diese in klinischen Studien auf klinische Relevanz überprüft wurden. Diese Folgewirkung sollte nicht aus den Augen verloren werden, dass nämlich viele zugelassene onkologische Medikamente nur marginalen Nutzen (0-2 nach ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale) zeigen und zwar vielleicht ein potentielle Therapieoption darstellen, aber geringe tatsächliche klinische Relevanz haben.

Folgewirkung: Einsatz oft wenig effektiver Medikamente beachten

Executive Summary

Background

Biomarkers have become enormously important in oncology in recent years. As so-called “personalised medicine”, they support clinical decisions to assess patients, i.e., their tumours, with regard to response to therapies. Multi-gene panels (such as FoundationOne®CDx) are just starting to be offered for comprehensive molecular-genetic tumour profiling, enabling the simultaneous analysis of a few to several hundred genetic alterations in disease genes. This analysis is performed using Next Generation Sequencing (NGS) based on tumour specimens. The hope for multi-gene panels is that targeted therapies for cancer patients can be used to ultimately deliver better clinical outcomes (longer survival, better quality of life). The health policy issue is whether multi-gene diagnostics using gene panels will lead to better clinical outcomes than conventional, single-biomarker stratification.

biomarker as predictors for therapeutic success: increasingly important for clinical decision making

multigen panels for “tumor profiling”

health policy question: Does more diagnostics lead to better clinical outcomes?

Method

To answer the research questions, a systematic literature search for FoundationOne®CDx was carried out, the manufacturer contacted, and a hand search for further information conducted. Eleven prevalence studies on the frequency of genetic alterations in solid tumours (detected by FoundationOne®CDx), three prospective and nine retrospective case series (observational studies) were identified, but no comparative studies.

**systematic literature search
manufacturer contact
prevalence studies
clinical studies**

Results

The European Medicines Agency (EMA) has approved 57 active agents – the majority of them (n=31) are oncology drugs – for which a companion diagnostic test is required or recommended. In the last 20 years, eight biomarkers have been identified and validated in clinical trials, some of them post hoc, some of them prospective. Especially for tumours with a high mutation rate (such as NSCLC), further biomarkers, are currently being intensively researched.

31 oncological drugs with companion diagnostics approved

**in 20 years:
8 validated biomarkers**

The majority of solid tumours (54-96 %) show multiple genetic alterations, suggesting that 2-2.6 potential treatment options (approved AND currently under research) may be proposed for each patient. These potential treatment options are mostly (62-92%) off-label use of medications. Only a small percentage of the 324 genes analysed in FoundationOne®CDx are currently relevant for approved drugs.

54-96% of solid tumors show multiple genetic alterations, consequence: off-label therapy recommendations

No comparative clinical studies on the added benefit of FoundationOne®CDx compared to current clinical practice could be identified. Therefore, no conclusions can be made on the patient-relevant benefit of FoundationOne®CDx.

no comparative clinical studies = no evidence

Recent pivotal studies of biomarker-based oncology therapies are either aimed at investigating the efficacy and safety in a pre-selected patient population based on a biomarker, or at identifying the most sensitive patient group using subgroup analysis. A validation of the relevance of a biomarker as a predictor of response/therapeutic benefit is conducted in appropriate clinical, tumour-specific comparative studies, as biomarkers do not have the same clinical relevance in each tumour type. Despite stratification based on biomarkers, the clinical benefit (according to ESMO) of many oncological therapies is, to some extent, marginal.

validation of new biomarkers in comparative studies necessary

despite stratification, many oncology drugs marginal effective

Conclusion

**no scientific evidence
of added value, but
many expectations
& hopes,
multigen panels:
potential for broad
(not evidence-based)
off-label use
awareness to potential
effects: use of often
marginal effective drugs**

Currently, there is no scientific evidence that diagnostics with multi-gene panels for the development of therapy recommendations lead to better clinical outcomes. Few biomarkers are validated and recommended by the EMA, as well as by the FDA. Many more are in the research stage, although many expectations and hopes are being raised for multi-gene panels. It can be predicted that multi-gene panels will have the potential to stimulate a broad-based, off-label use of drugs without having to test them for clinical relevance in clinical trials. These consequences should not be lost sight of, as many approved oncology medications only have a marginal benefit (0-2 according to ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale) and may represent a potential therapeutic option, but have little actual clinical relevance.

1 Hintergrund

Biomarker haben in den letzten Jahren in der Onkologie enorm an Bedeutung zugenommen. Als sogenannte „personalisierte Medizin“ (in der Evidenz-basierten Medizin spricht man vielmehr von stratifizierter Medizin, da PatientInnen „nur“ in Strata kategorisiert werden) unterstützen sie klinische Entscheidungen dabei, PatientInnen, d. h. deren Tumore, in Hinsicht auf ein Ansprechen auf Therapien einzuschätzen. Zahlreiche onkologische Arzneimittel (monoklonale Antikörper, Immuntherapeutika) sind nur in Kombination mit diagnostischen Tests („Companion Diagnostics“) zugelassen und basieren auf klinischen Studien, die belegen, dass Tumore mit definierter „Expression“ besser (oder schlechter) auf die Therapie ansprechen. Zu diesen (singulären) Biomarkern zählen u. a. HER2+ (bei Trastuzumab, Lapatinib), EGFR (bei Erlotinib, Gefinitib), ALK (bei Crizotinib, Alectinib), PD-L1 (bei Pembrolizumab, Nivolumab) und KRAS (Cetuximab, Panitumumab). Diese Tumor-Expressionen werden zumeist mit immunhistochemischen Methoden (IHC) zur Klassifizierung von Tumorzellen, die bestimmte Antigene exprimieren, analysiert. So können morphologisch gleich erscheinende Tumoren, die sich aber in ihrem Wachstumsverhalten (Aggressivität, Metastasierungen) oder in ihrer Therapieantwort unterscheiden, voneinander abgegrenzt und somit klassifiziert werden.

Die meisten Biomarker wurden in den klinischen Zulassungsstudien für Arzneimittel – post hoc – durch Klassifizierung der Charakteristika der Tumore gefunden und mussten sich nicht in prospektiven Studien bewähren. Diese singulären Biomarker sind zum einen keine robusten Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie, d. h. auch PatientInnen mit einer Tumorexpression können trotz „personalisierter Medizin“ nicht auf eine Therapie ansprechen. Zum anderen kommt es zu hoher Interrater- und Intrarater Varianz [1], d. h. dass verschiedene biologische und verfahrenstechnische Herausforderungen für die Reproduzierbarkeit und Verlässlichkeit der Ergebnisse bestehen (vgl. Tabelle 1-1).

Biomarker-basierte Therapien:

**HER2+
KRAS
PD-L1
Etc.**

„Companion-Diagnostics“ für singuläre Biomarker

immunhistochemische Klassifizierung (IHC)

heutige singuläre Biomarker

IHC: große Varianzen in den Testergebnissen

Tabelle 1-1: Herausforderungen in der Immunhistochemie (IHC) [1]

Biologische Herausforderungen	Expression ist ein dynamischer Prozess. Expression weist sowohl intra- wie intertumorale Unterschiede auf. Expression ist durch verschiedene Faktoren wie Therapien, genetische Veränderungen, Tumorhypoxie, Interferon- gamma-Produktion beeinflussbar.
Verfahrenstechnische Herausforderungen und bei Evaluierung	Expression wird durch das Probenhandling während der präanalytischen Phase beeinflusst. Bewertung der Expression variiert nach Amplifikations- und Detektionssystem. Scoring positiver Tumorzellen variiert, unterschiedliche Cut-Offs sind möglich.

Neben der Immunhistochemie kommen zytogenetische Tests, d. h. der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH-)Test in der Karzinomdiagnostik zur Anwendung.

zweistufig: FISH

Roche Erhebung zu HER2+ Testung in Österreich

Eine Erhebung der Firma Roche (Abbildung 1-1) 2011, vgl. zeigt anschaulich, wie stark die Ergebnisse der Testung von Mammakarzinomen auf HER2+ in Österreich variieren [2]. Die Ursachen der großen Varianz von ca 6-23 % dürften auf die genannten Herausforderungen zurückzuführen sein: zeitkritische Momente – von Entnahme bis Formalin-Fixierung, Dauer der Fixierung bei Gewebeproben sowie die Beurteilung von Borderline und heterogenen Proben.

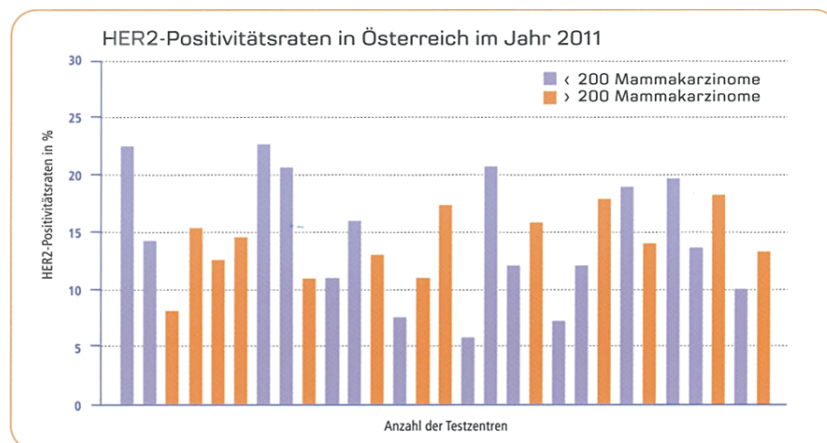


Abbildung 1-1: Unterschiede in HER2+ Raten in Österreich 2011

weitere Techniken:

Sanger-Sequenzierung
Massenspektrometrie
PCR
CGH
etc.

Verschiedene weitere Techniken werden oft parallel verwendet, um molekulare Veränderungen auf Proteinebene und auf genetischer Ebene – entsprechend der klinischen Fragestellung – zu demonstrieren:

- ✱ Sanger-Sequenzierung (DNA-Sequenzierung der ersten Generation zur Bestimmung der Basenabfolge in einem bestimmten DNA-Molekül),
- ✱ Polymerase-Kettenreaktion (PCR),
- ✱ Massenspektrometrische Genotypisierung,
- ✱ Vergleichende genomische Hybridisierung (CGH).

nur geringe Anzahl an Veränderungen analysierbar

Sie unterscheiden sich in der Anzahl der molekularen Veränderungen, die in ein und derselben Analyse und aus einer Gewebeprobe analysiert werden können. Keine der traditionellen Methoden kann mit den geringen Mengen an Probenmaterial, die durch eine Biopsie gewonnen werden, die zunehmende Anzahl identifizierter Veränderungen in krebsrelevanten Genen, die möglicherweise von therapeutischem Interesse sind, analysieren [3].

Multigen-Panels zum Tumorprofiling

Hoffnung:

Seit kurzem werden nun auch Multigen-Panels (wie FoundationOne®CDx) für ein umfassendes, molekulargenetisches Tumorprofiling angeboten, die eine simultane Analyse von wenigen bis mehreren hundert genetischen Veränderungen in Krankheitsgenen ermöglichen. Diese Analyse wird mithilfe von Next-Generation-Sequencing (NGS) basierend auf Tumorproben durchgeführt. Die Hoffnung an Multigen-Panels ist, dass

bessere Therapiewahl

- ✱ gezielte Therapien für an Krebs erkrankte PatientInnen eingesetzt werden können, um letztendlich zu besseren klinischen Ergebnissen (längere Überlebenszeit, bessere Lebensqualität) zu kommen.

weniger Verbrauch an Gewebe

- ✱ Darüber hinaus erwartet man sich einen geringeren Verbrauch an Gewebe für Analysezwecke, sowie

Verringerung der Diagnosekosten

- ✱ einen geringeren Diagnoseressourcenverbrauch, da sich andere Diagnostika erübrigen.

Derzeit werden mehrere Genpanels angeboten, die die Gewebeproben untersuchen. Alle basieren auf Next Generation Sequencing (NGS), d. h. Sequenzierungstechnologien (zur Bestimmung der Nukleotid-Abfolge in einem DNA-Molekül), die das genetische Material – Millionen kleiner DNA-Fragmente – mehrmals sequenzieren, um eine hohe sogenannte Sequenziertiefe zu erhalten [4]. Die große Menge an generierten Daten wird mithilfe von Bioinformatik analysiert. Jedes Fragment wird dem Referenzgenom gegenübergestellt, bis eine vollständige DNA-Sequenz für die zu untersuchende Probe erhalten wird [5], um Abweichungen zum Referenzgenom festzustellen.

Mit NGS kann sowohl das gesamte Genom [whole genome sequencing, WGS] einschließlich der kodierenden Teile (Exons) als auch der nicht kodierenden Teile (Introns, die möglicherweise eine regulatorische Funktion haben) sequenziert werden. NGS kann aber auch zur Sequenzierung eines begrenzten Teils des Genoms verwendet werden, z. B. zur Sequenzierung des gesamten Exoms [whole exome sequencing, WES] oder einzelner Gene [gezielte Sequenzierung; targeted sequencing] [4, 5]. Auch spezifische DNA-Modifikationen wie DNA-Methylierung oder DNA-Protein-Wechselwirkungen und das die Proteinproduktion steuernde Molekül, die Ribonukleinsäure (RNA), können mit NGS analysiert werden [4].

Die technologischen Möglichkeiten Genveränderungen zu detektieren, haben zur Entwicklung von Gen-Panels und „Hotspot“-Panels geführt. Ein Hotspot-Panel testet nur Exons oder ausgewählte Teile des Genoms, von denen bekannt ist, dass sie krebsbedingte Mutationen enthalten. Viele NGS-Hotspot-Tests beschränken sich auf das Erkennen von Punktmutationen sowie Insertionen und Deletionen und können keine Änderungen in der Anzahl der Genkopien oder -umlagerungen feststellen. Diese Einschränkungen sind besonders problematisch bei der Diagnose von nichtkleinzelligem Lungenkrebs [8].

Im Gegensatz zu Hotspot-Tests kann mit einem umfassenden genomischen Profiling [comprehensive genomic profiling, CGP] eine umfassendere Profilierung und Analyse des genomischen Status des Tumors durchgeführt und alle wichtigen genomischen Änderungen (Insertionen, Deletionen, Basenpaar-substitutionen, Änderungen der Anzahl und Anordnungen der Genkopien) analysiert werden. Ein CGP-Assay liefert auch Informationen zur Tumormutationsbelastung (TMB) und zur Mikrosatelliteninstabilität (MSI).

Im Laufe der Zeit häufen sich in Krebszellen Mutationen, die in normalen (gesunden) Körperzellen nicht vorkommen. Die Tumormutationslast (TMB) ist ein Maß für die Anzahl an Mutationen, die in den Tumorzellen auftreten. Bei Mikrosatelliteninstabilität (MSI) kommt es zu Längenveränderungen innerhalb kurzer, repetitiver DNA-Sequenzen als Folge defekter DNA-Reparatur. Es ist die Hoffnung, dass mit TMB und MSI die Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen auf eine immunonkologische Therapie vorausgesagt werden kann [6]. Studien haben gezeigt, dass Tumoren mit einem höheren MSI und TMB besser auf Immuntherapien ansprechen, die beispielsweise auf PD-1/PDL-1 abzielen [7-9].

Fazit: Herkömmliche singuläre Biomarker haben gewisse biologische und verfahrenstechnische Schwachstellen. Sie werden aber dezentral (vor Ort) analysiert. Mehrere Multigen-Panels wie u. a. FoundationOne®CDx offerieren derzeit ihre Dienstleistungen und bringen eine Vielfalt an zusätzlichen Informationen.

Genpanels verwenden High-Tech-Sequenzierungstechnologien

Abgleich mit Referenzgenom

Sequenzierung des gesamten Genoms oder von Teilbereichen möglich

Hotspot-Panels

umfassende genomische Genpanels inkl. TMB und MSI Analyse

TMB und MSI Analyse: hohe Werte = bessere Ergebnisse bei Immuntherapie in Studien

Fragestellung

Führt mehr Diagnostik
auch zu besseren
klinischen Ergebnissen?

4 Forschungsfragen (FF)

Folgende Forschungsfragen sollten in einem Assessment beantwortet werden:

1. Welche Genpanels haben eine CE-Kennzeichnung und bieten welche Multigen-Analysen an?
2. Führt eine Multigendiagnostik mithilfe von FoundationOne®CDx zu besseren klinischen Ergebnissen als herkömmliche single-Biomarker Stratifizierung?
3. Welche Tumor-assoziierte Mutationen können identifiziert werden (3a), wieviele PatientInnen erhalten infolge Therapien (3b) und welche Therapieoptionen sind durch klinische Studien belegt (3c)?
4. Welche Tumor-assoziierte Mutationen erlauben eine verlässliche Aussage (durch klinische Studien belegt) bezüglich Prädiktion und bei welchen Tumorerkrankungen?

Fragestellung: Die gesundheitspolitische Fragestellung ist, ob mehr diagnostische Tests, hier: genetisches Profiling, auch zu besseren PatientInnen-relevanten klinischen Ergebnissen führen.

2 Methodik

Zur Beantwortung der Fragen wurden folgende Methoden gewählt:

- ✳ Handsuche nach in Übersichtsartikeln erwähnten Multigen Panels zum Tumorprofiling, sowie nach den in Österreich zur Refundierung eingereichten Panels (FF 1).
- ✳ Systematische Literatursuche nach und Evidenzsynthese zu
 - ✳ prospektiven (randomisierten oder nicht-randomisierten) Vergleichsstudien (FF 2 und 3b,c).
 - ✳ Prävalenzstudien (FF 3a).
 - ✳ retrospektiven Beobachtungsstudien (FF 3b).
- ✳ Analyse der Zulassungsinformationen von EMA und FDA zu Companion Diagnostics.

Methodenwahl zu Beantwortung der 4 Forschungsfragen

2.1 Literatursuche und -auswahl

Zur Beantwortung der Forschungsfragen 2 und 3 a-c wurde eine systematische Literatursuche am 31. Juli 2019 durchgeführt. Diese Suche identifizierte in „Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily – without Revisions <2015 to July 30, 2019>, Ovid MEDLINE(R) <1946 to July Week 3 2019> 89 Treffer zu FoundationOne CDx. Die Treffer wurden von einer Person gescreent und die Literatur ausgewählt (CW). Zusätzlich wurde der Hersteller/Betreiber von FoundationOne®CDx (Roche) kontaktiert und um eine Liste mit klinischen Studien gebeten.

systematische Literatursuche & Kontakt zu Roche

89 Treffer in Suche Roche: weitere 22 Zitate

Literatursuche und -auswahl

Tabelle 2.1-1: Inclusion criteria

Population	Patients with cancer (solid tumours only)
Intervention	Genetic profiling of tumours with FoundationOne CDx for choice of treatment
Control	Clinical judgement or single biomarker assessment for choice of treatment
Outcomes	
Efficacy	Increase in <ul style="list-style-type: none"> ✳ overall survival (OS) ✳ quality of life (QoL)
Safety	Decrease of <ul style="list-style-type: none"> ✳ serious adverse events (SAE) and/or ✳ adverse events (AE)
Study Design	Research question 2, 3b,c <ul style="list-style-type: none"> ✳ Randomised controlled trials (RCTs) ✳ Prospective non-randomised comparative study designs (nRCTs) Research question 3a <ul style="list-style-type: none"> ✳ Prevalence studies (frequency of genetic aberrations) Research question 3b,c <ul style="list-style-type: none"> ✳ Prospective randomised and non-randomised comparative study designs ✳ Retrospective observational study designs (case-series) Excluded: case-report, conference abstracts, narrative reviews, letter to the editor, author response, animal studies,

Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2.1-1 dokumentiert

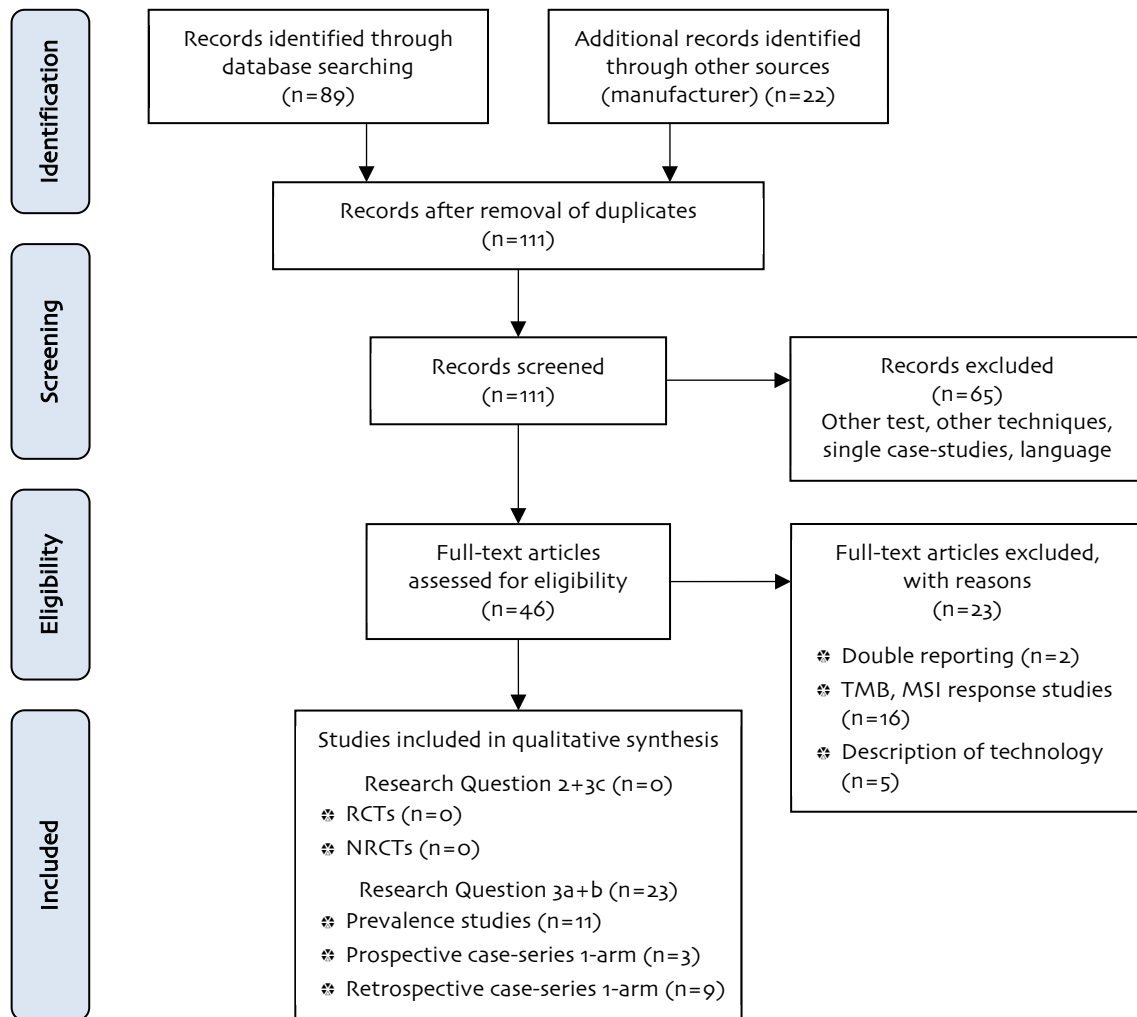


Abbildung 2.1-1: Flow chart of study selection (PRISMA Flow Diagram)

2.2 Qualitätskontrolle

**keine Vergleichsstudien
zum Mehrwert von
Multigen-Panels vs.
singulären Biomarkern
identifiziert =
kein RoB Assessment**

Es wurden keine prospektiven vergleichenden Studien zum Mehrwert (Zusatznutzen) von FoundationOne®CDx (im Vergleich zu singulären Biomarkern oder klinischer Beurteilung) identifiziert, daher konnte auch keine Risk of Bias (RoB, Verzerrungsrisiko) Bewertung durchgeführt werden.

Die Prävalenzstudien wurden keiner RoB Bewertung unterzogen, da sie nur als Anhaltspunkte für die Häufigkeit von Genalterationen in unterschiedlichen soliden Tumoren herangezogen wurden und nicht zu einer Nutzenbewertung der Multigen-Panels.

2.3 Qualitätssicherung

Dieser Bericht wurde einem internen und einem externen Peer-Review unterzogen. Hierzu bitten wir externe ExpertInnen (mit methodischer und fachlicher Expertise, sowie praktischer Erfahrung), um eine unabhängige und objektive Beurteilung unserer Berichte nach methodischen wie nach inhaltlichen Kriterien.

**interner & externer
Peer-Review zur
Qualitätssicherung**

Insbesondere sollen folgende Kriterien begutachtet werden:

- ✿ Fachliche Korrektheit (Stimmen die Informationen?)
- ✿ Berücksichtigung des aktuellen Stands der Forschung (Ist die Arbeit am letzten Stand der Forschung?)
- ✿ Angemessenheit und Transparenz der Methode (Wird die richtige Methode eingesetzt?)
- ✿ Logischer Aufbau der Arbeit und Konsistenz in der Struktur (Ist die Arbeit gut lesbar und sind das Ergebnis bzw. die Schlüsse nachvollziehbar?)
- ✿ Formale Korrektheit (Wird etwa richtig zitiert?)

Das LBI-HTA betrachtet die externe Bewertung durch wissenschaftliche ExpertInnen verschiedener Fachrichtungen als Methode der Qualitätssicherung wissenschaftlicher Arbeit. Die finale Version und die Schlussfolgerungen liegen in der vollen Verantwortung des LBI-HTA.

**Schlussfolgerungen
in alleiniger
Verantwortung
des LBI-HTA**

3 Ergebnisse

3.1 Zugelassene Multigen Panels

Mehrere Unternehmen bieten derzeit (in Europa und/oder den USA zugelassene) Multigen-Panels an: FoundationMedicine, ein US-amerikanisches Unternehmen von Roche, bietet FoundationOne®Cdx an sowie mehrere weitere Unternehmen haben Genpanels basierend auf CGP-Tests entwickelt (vgl. Tabelle 3.1-1; kein Anspruch auf Vollständigkeit). Die Zusammensetzung der Multigen-Panels (Anzahl der analysierten Gene) wird laufend an den aktuellen Wissensstand angepasst. Für die Zusammensetzung der Multigen-Panels wird primär der klinische Phänotyp berücksichtigt: untersucht werden jeweils die häufigsten ursächlichen Gene, sowie seltenere Gene, für die publizierte Daten eine Krankheitsursächlichkeit bei entsprechendem Phänotyp assoziieren [10].

mehrere Marktanbieter für Genpanels

Genpanels werden laufend an den aktuellen Wissensstand angepasst

Tabelle 3.1-1: Anbieter von Genpanels zum „Tumorprofiling“ (kein Anspruch auf Vollständigkeit)¹

Name des Genpanels	Hersteller	Zulassung	Analyse von N von Genveränderungen	zusätzliche Leistungen
FoundationOne®Cdx	Roche	CE-Mark: 2014 FDA: 2017	324 Gene	TMB, MSI
Paradigm Cancer Diagnostic™ (PCDx)	Paradigm	CE-Mark: 2014 FDA: 2017	137 Gene	TMB, MSI
Caris Molecular Intelligence™	Caris Life Sciences	CE-Mark: 2011 FDA: – ²	692 Gene	TMB, MSI
OncoDEEP Clinical™	OncoDNA	CE-Mark: 2014 FDA: -	313 Gene	TMB, MSI
MSK Impact™	MSK*Cancer Center	CE-Mark: – FDA: 2017	468 Gene	TMB, MSI

* Memorial Sloan Kettering;

Legende: TMB – Tumormutationslast, MSI – Mikrosatelliteninstabilität

Es werden dabei verschiedene Arten von genetischen Veränderungen analysiert [6]:

- ✿ Basen Substitutionen
- ✿ Insertionen und Deletionen
- ✿ Änderungen der Anzahl der Genkopien [copy number alterations]
- ✿ Änderungen der Anordnung der Genkopien [rearrangements]

Analyse von genetischen Veränderungen:

Substitutionen, Insertionen, Deletionen, Alterationen

¹ In Ermangelung einer zentralen Europäischen Datenbank zu CE-zertifizierten Produkten (CE-Mark) kann die Vollständigkeit nicht garantiert werden.

² „Caris plans to submit the assay for Pre-Market Approval in late 2019“:
<https://www.carismolecularintelligence.com/news/caris-life-sciences-receives-fda-breakthrough-device-designation-for-mi-transcriptome-companion-diagnostic-test/>

Prozedere: Einschicken der Gewebeprobe in Zentrallabor (USA)	Bei FoundationOne®CDx wird die vom Tumor gewonnene Gewebeprobe an ein Zentrallabor (Foundation Medicine in Cambridge Massachusetts/USA) geschickt. Neben den bereits bekannten und in klinischen Studien zur Stratifizierung verwendeten Biomarkern (EGFR, HER2, etc.), werden in den FoundationOne®CDx Analysen (aber auch in den Analysen anderer Anbieter) die TMB, die MSI, sowie weitere Alterationen (Genveränderungen) des/der einzelnen Patienten/in aufgelistet und diese Informationen in den Kontext von Informationen zu den Häufigkeiten der Alterationen bei PatientInnen und Kohorten mit gleicher Tumorart gestellt. Zusätzlich werden mögliche Behandlungsstrategien zugelassener Therapien (aber auch zu laufenden klinischen Studien zu anderen Tumorarten, aber ähnlichen Alterationen) zusammengefasst.
Analyse auf Alterationen/Vergleich Patient/in mit anderen Pts	
Ergebnis: Vorschlag für Therapiemöglichkeiten	
Roche: 3 unterschiedliche Produkte	Roche hat neben FoundationOne®CDx – Tumorgewebeanalysen für solide Tumore – zwei weitere Produkte entwickelt: Panels für Flüssig-Biopsien (FoundationOne® Liquid, 70 Gene) und Biopsien von Gewebe aus hämatologischen Malignomen und Sarkomen (FoundationOne®Heme, 406 Gene).

Fazit (FF1): Es konnten vier unterschiedliche Multigen Panels mit CE-Mark identifiziert werden, wovon FoundationOne®CDx von Roche eines ist.

3.2 Evidenz zum klinischen Nutzen von FoundationOne®CDx

3.2.1 Studiendesigns zur Validierung prädiktiver Biomarker

diagnostische Biomarker: prädiktive vs. prognostische	Durch den Nachweis oder das Fehlen von bestimmten physiologischen oder krankhaft veränderten Eigenschaften können diagnostische Biomarker PatientInnen entsprechenden Krankheitsbildern zuordnen. Es sind 2 Arten von diagnostischen Biomarkern zu unterscheiden
Validierung in klinischen Studien	<ul style="list-style-type: none"> ✧ Prädiktive Biomarker können mit Hilfe von diagnostischen Tests gemessen werden. Der Arzt bzw. die Ärztin bekommt damit eine Entscheidungshilfe an die Hand, wie wahrscheinlich ein/e PatientIn auf eine ausgewählte Therapien ansprechen wird. ✧ Anhand von prognostischen Biomarkern können Aussagen über den voraussichtlich zu erwartenden Krankheitsverlauf getroffen werden. Prognostische Biomarker dienen zur Unterstützung von Entscheidungen basierend auf der Prognose des Tumors (behandelt oder unbehandelt) zum Ein-/Ausschluss von Therapien (etwa Mammaprint®, Oncotype DX®, EndoPredict®).
hier: prädiktive Biomarker	Bei Biomarkern zur Voraussage auf Therapieansprechen handelt es sich also um prädiktive Biomarker. Studien zu Validierung prädiktiver Biomarker müssen den Nachweis erbringen, dass
Validierung: kausaler (ursächlicher) Zusammenhang statt Korrelationen; Vergleiche zwischen Ergebnissen mit/ohne Biomarker Stratifizierung	<ul style="list-style-type: none"> ✧ Ein kausaler Zusammenhang zwischen Biomarker und Behandlungsergebnis besteht, indem ✧ Ein Vergleich zwischen dem Behandlungsergebnis bei PatientInnen mit/ohne Biomarker (verschiedene Subgruppen von PatientInnen) angestellt wird, um ✧ Aussagen zum differentiellen Effekt zu machen.

Moderne NGS-Technologien ermöglichen die Analyse von Tumormaterial auf Veränderungen und generieren damit eine Vielzahl von Daten. Die Relevanz der genomischen Veränderungen für Therapieerfolg kann durch Korrelationsstudien nur zur Generierung von Thesen dienen [11, 12]. Der Nachweis der Prävalenz eines Biomarkers im Tumorgewebe ist nicht ausreichend, um kausale Zusammenhänge und Relevanz für das Behandlungsergebnis zu zeigen [13].

2017 erfolgte erstmals eine Arzneimittelzulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) auf Basis eines sogenannten „Basket-Trials“: Eine Phase-II-Studie zeigte, dass PatientInnen mit verschiedenen Tumorarten mit hohem MSI, einschließlich Darmkrebs, Prostatakrebs, Krebs ohne bekanntem Primärtumor und Bauchspeicheldrüsenkrebs, auf PD-1-Inhibitoren ansprachen. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Artikels war die Studie noch nicht abgeschlossen und es wurde kein medianes Gesamtüberleben und kein progressionsfreies Überleben erzielt. Die Studie zeigte jedoch, dass 21 % (CR, complete response) aller PatientInnen mit unterschiedlichen Tumorarten auf die Behandlung vollständig ansprachen [14]. Dies führte in den USA dazu, dass die FDA Pembrolizumab (Keytruda) zur Behandlung von Tumoren mit hohem MSI zugelassen hat, wo immer sich der Tumor im Körper befindet [15]. Auch in Europa werden derzeit verschiedene Medikamente für eine Marktzulassung mit einer sogenannten Gewebe-/Histologie-unabhängigen Indikation in „Basket Trials“ untersucht, bei der der Biomarker die Indikation vollständig definiert, unabhängig davon, auf welchem Gewebetyp der Tumor basiert.

**FDA-Zulassung für
PD-1-Inhibitoren:**

**indikationsübergreifend
bei hohem MSI**

Exkurs: Basket Studien Design

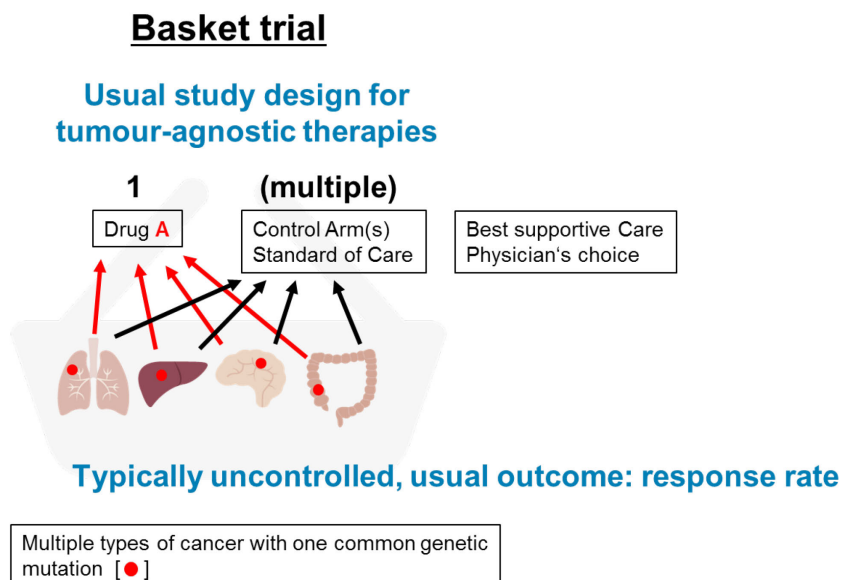


Abbildung 3.2-1: Basket Trial Design [16]

Die Patientinnenpopulation wird in einem „Basket Trial“ durch das Vorhandensein eines bestimmten Biomarkers definiert. „Basket“ Studien basieren auf der Hypothese, dass die molekulare Charakterisierung eines bestimmten Tumors das Ansprechen auf eine „gezielte“ Behandlung unabhängig von der Tumorphistologie voraussagt.

**Studien mit Pts.
unabhängig von der
Tumorphistologie**

Basket Trials für HTA ungeeignet, da	Dieses Studiendesign wird von HTA-Institutionen als nicht valide zur Beurteilung des Nutzens oder Zusatznutzens von Medikamenten (gegenüber Standardtherapie) erachtet, weil viele relevante Nutzenparameter nicht beurteilt werden können (Zusatznutzen im Vergleich zu best-practice Therapien, PatientInnen-relevante Endpunkte [16-18]). Eine Übersichtsarbeit [19] zu Histologie-unabhängigen nur Biomarker-basierten „Basket Trials“ zeigte, dass
unkontrolliert	✱ 71 von 72 Studien unkontrolliert
Phase 2	✱ 4 Phase 1, 25 Phase 1/2, 43 Phase 2, 0 Phase 3
Surrogatendpunkte	✱ Endpunkte (geplant oder genutzt): 70 Response, 49 PFS, 36 OS, 4 PRO
kleine Stichproben je Tumortyp	✱ Stichprobengröße (geplant oder beobachtet): durchschnittlich 148 (Median, 60-313) PatientInnen ✱ Tumorarten (geplant oder beobachtet): 7 (Median, 4-14) ✱ PatientInnen pro Tumortyp (geplant oder beobachtet): 18 (Median, 8-40)
	waren und also die Mehrheit unkontrollierte (ein-armige) Phase 2 Studien mit kleinen PatientInnenzahlen und meist nur Surrogatendpunkten sind. Eine noch nicht veröffentlichte Studie aus Australien [18] zu PD-L1-basierter Therapie bei 16 unterschiedlichen soliden Tumoren zeigte enorme Heterogenität.

3.2.2 Evidenz aus prospektiven vergleichenden Studien

keine vergleichenden Studien	Es konnten keine vergleichenden randomisierten (RCTs) oder nicht-randomisierten klinischen Studien (nRCTs) zum Vergleich
keine Aussagen zum Nutzen von FoundationOne®CDx gemessen an	✱ Klinische Ergebnisse (Wirksamkeit, Sicherheit) von singuläre Biomarker-basierte Therapie vs. FoundationOne®CDx-basierte Therapien ✱ Klinische Ergebnisse (Wirksamkeit, Sicherheit) von FoundationOne®CDx-basierte Therapien vs. klinischer Standard (klinisches Assessment) zur Therapieentscheidung.
Überlebenszeit und Lebensqualität	identifiziert werden.
möglich	Es können daher keine Aussagen gemacht werden, ob FoundationOne®CDx zur Therapieentscheidung zu besseren klinischen Ergebnissen gemessen an längeren Überlebenszeit, bessere Lebensqualität führt.

Fazit (FF2): Korrelationsstudien („BigData“) können nur zur Thesengenerierung über mögliche kausale Zusammenhänge zwischen Biomarker und Therapieerfolg herangezogen werden. Ausreichend „gepowerte“ klinische Studien für den klinischen Nachweis sind unabdingbar. Basket Trials reichen zur Nachweisführung nicht aus.

Es konnten keine vergleichenden klinischen Studien zum Zusatznutzen von FoundationOne®CDx im Vergleich zu derzeitiger klinischer Praxis identifiziert werden. Daher können auch keine Aussagen zum Nutzen gemacht werden.

3.3 Häufigkeit von Tumor-assoziierten Mutationen & Therapieoptionen

Informationen zu genetischen Mutationen und Alterationen sind nicht nur mit einer Prädiktion (Vorhersage) zum (besseren, schlechteren) Ansprechen auf Therapien, sondern auch mit einer Prädiktion zu (vermehrten oder verringerten) Nebenwirkungen, Interaktionen von Arzneimitteln sowie mit Dosierung und Administration assoziiert. Auf der FDA-Website (im Gegensatz zur EMA) findet sich eine lange Liste mit – neben den zulassungsrelevanten Biomarkern (vgl. 3.4) – korrelierten Alterationen und deren potentiellen Einflüssen auf Wirksamkeit und Sicherheit [20] (vgl. Tabelle A 1 im Anhang).

In einem Abgleich der in FoundationOne®CDx untersuchten genetischen 324 Alterationen mit in Arzneimittelzulassungsstudien verwendeten Biomarkern sowie mit weiteren, die in klinischen Studien überprüft wurden, zeigte sich, dass nur 5 % der analysierten genetischen Alterationen in zugelassenen Medikamenten und weitere 13 % bei Medikamenten in klinischer Erprobung sind [21]. Für 82 % der analysierten genetischen Alterationen lagen zum Zeitpunkt dieser Analyse (August 2014) keine Daten zu klinischer Anwendungsrelevanz vor (vgl. 3.3.1).

FDA-Liste mit pharmakogenetischen Biomarkern und deren potentiellen Wirkungen

FoundationOne®CDx: Analyse von 324 Genen; 5 % klinisch validierte 13 % in klinischen Studien 82 % ohne Anwendungsrelevanz

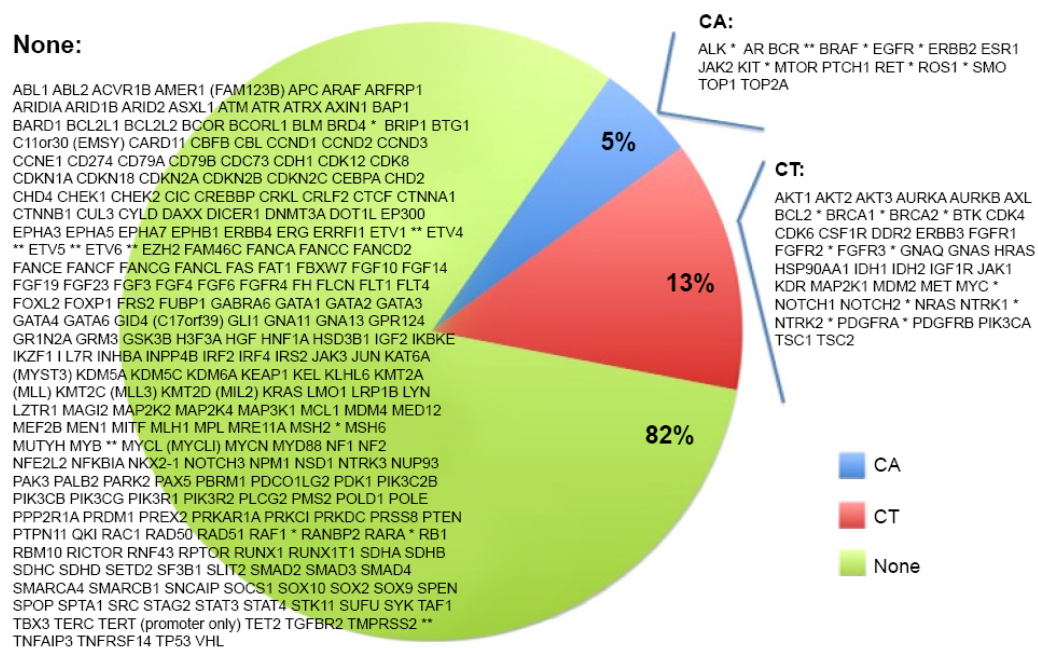


Figure 1 Distribution of FI gene targets and categorization.

Notes: *Both gene and rearrangement; **rearrangement only. The FI list is listed as current as of August 4, 2014 (<http://www.foundationone.com/genelist1.php>).

Abbreviations: FI, Foundation One test; CA, commercially available drug; CT, clinical trial drug; None, neither a CA nor a CT option.

Abbildung 3.3-1: Verteilung von mit FoundationOne®CDx identifizierten genetischen Alterationen mit zugelassenen und in Prüfung befindlichen Medikamenten (2014)

**NSCLC:
Forschung zu
7 weiteren Biomarkern**

Neben den in Zulassungsstudien identifizierten und validierten Biomarkern (vgl. 3.4) wird zu zahlreichen weiteren genetischen Alterationen geforscht. Bei NSCLC sind dies etwa [22]:

- ✧ BRAF-NonV600-Mutationen
- ✧ HER2-Amplifikationen
- ✧ K-RAS-Mutationen
- ✧ c-MET-Alterationen mit c-MET Exon 14 skipping Mutationen, Amplifikation und Fusionen
- ✧ NRG-Fusionen
- ✧ NTRK Fusionen
- ✧ RET Translokationen u. a.

3.3.1 Prävalenz von genetischen Alterationen

**Prävalenzstudien:
Analyse genetischer
Alterationen zur
Identifikation von
potentiell klinisch
relevanten
Abweichungen/
Mutationen**

In sogenannten Prävalenzstudien (in verschiedenen onkologischen Indikationen) wird das Auftreten von genetischen Alterationen zumeist in fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren analysiert. Es zeigt sich, dass in einem hohen Anteil der analysierten Tumore sogenannte „potentially actionable alterations“ gefunden werden: Als „potentially actionable alterations“ werden jene Alterationen bezeichnet, die in Arzneimittelstudien geprüft wurden (Zulassungsstudien) oder in laufenden Studien geprüft werden und potentiell klinisch relevant sind (einen Einfluss auf das klinische Management der PatientInnen haben könnten) für zielgerichtete Therapien.

**54-96 % der Tumore
zeigen Potential für
zielgerichtete Therapien**

Genetische Alterationen, die potentiell mit zugelassenen oder derzeit in klinischen Studien erprobten Medikamenten behandelt werden könnten, fanden sich in 54-96 % der analysierten Tumore (vgl. Tabelle 3.3-1):

- ✧ Inflammatorischer Brustkrebs: 96 %
- ✧ Fortgeschrittene Urothelialkarzinome: 93 %
- ✧ Studien mit verschiedenen Karzinomen: Kolon- und gastrointestinale, Brust-, Hirn- (Glioblastom), gynäkologische (Ovarial- und endometrial-), Kopf-Hals-, Nieren-, Lungen-, hämatologische Karzinome und, Melanome, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Karzinome mit unbekanntem Primärtumor: 84-90 %
- ✧ Metastasierte Kolorektalkarzinome: 87,5 %
- ✧ Adenokarzinome mit unbekanntem Primärtumor: 85 %
- ✧ Lungenkarzinome: 65 %
- ✧ Prostatakarzinome: 57 %
- ✧ Fortgeschrittene Nebenschilddrüsenkarzinome: 54 %

**zwischen
2 bis 2,6 potentiell
umsetzbare Ergebnisse
(Therapievorschlüsse
pro PatientIn)**

Durchschnittlich finden sich 2 bis 2,6 potentiell umsetzbare Ergebnisse pro PatientIn [23-26].

Tabelle 3.3-1: Prävalenzstudien (n=11) zu genetischen Alterationen (molekulares Profiling) mit FoundationOne®CDx
(vgl. vollständige Tabelle mit Details zu genetischen Alterationen im Anhang (Tabelle A 2))

Autor& year company	Patient population number of Pts.	Studydesign	Actionable Biomarker in % pts	Conclusion by authors
Ross 2015 [24] FoundationMedicine	IBC 53 pts	retrospective	96% pts 2.6 pp	Comprehensive genomic profiling uncovered a high frequency of genomic alterations in IBC with 96% of cases harboring at least 1 clinically relevant genomic alteration. The clinical benefit of selected targeted therapies in individual IBC cases suggests that a further study of comprehensive genomic profiling in IBC is warranted.
Ross 2015 [27] FoundationMedicine	ACUPs+CUPs 200 pts	retrospective	85%	Almost all CUP samples harbored at least 1 clinically relevant genomic alteration with potential to influence and personalize therapy. The ACUP tumors were more frequently driven by genomic alterations in the highly drugable RTK/Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway than the non-ACUP tumors. Comprehensive genomic profiling can identify novel treatment paradigms to address the limited options and poor prognoses of patients with CUP.
Ross 2016 [23] FoundationMedicine	advUroCa 295 pts	retrospective	93% pts 2.6 pp	Using a comprehensive genomic profile assay capable of detecting all classes of genomic alteration simultaneously, an extraordinarily high frequency of clinically relevant genomic alterations was identified in a large series of patients with advanced UC
Schwaederle 2015 [25] FoundationMedicine	diverse Ca 439 pts: GIS: 110, breast: 83, brain: 62, gynaecologic: 37, head&neck:34, hematologic: 36, melanoma: 32, lung: 27, other:18	retrospective	90% pts: 2 pp (0-8 alterations)	NGS identified theoretically actionable aberrations in 90% of patients. Any of the drugs are – however – experimental or would require off-label use . Strategies to address drug access for patients harbouring potentially actionable mutations are needed.
Drilon 2015 [28] FoundationMedicine	LungCa, 31 pts (negative for genomic alteration in prior testing)	prospective	65% pts (48-82): 26% pts (approved drug) + 39% pts (trial drug)	Broad NGS identified actionable genomic alterations in 65% (48-82) of tumours from never or light smokers with lung cancer deemed without targetable genomic alterations by earlier extensive non-NGS testing. These findings support 1 st -line profiling of lung adenocarcinomas using this approach as a more comprehensive and efficient strategy compared with non-NGS.
Vigneswaran* 2015 [29]	advNSCLC 160 pts	retrospective	„significant proportion“	NGS in this study identified potentially targetable genetic alterations in the majority of patients tested, detected concurrent alterations and provided information on variants of unknown significance at this time but potentially targetable in the future.
Uzilov 2016*[26]	Diverse Ca 39 Pts: breast, CRC, MTC	prospective	89% 2.6 pp(0-7 alterations)	Actionable alterations were found in 89% of patients (mean 2.6 per patient, including somatic mutations, copy number alterations, gene expression alterations and germ line variants). The findings (based on 3 different approaches of NGS analysis) altered the course treatment in four cases (out of 46).

Autor& year company	Patient population number of Pts.	Studydesign	Actionable Biomarker in % pts	Conclusion by authors
Shen 2016 [30]	diverseCa, 3210 pts Breast: 986, CRC: 154, Lung (Ad): 248, Lung SCC: 178, Ovarian: 316, Glioblastoma: 283, Endometrial: 248, Kidney: 491, Head/neck: 306	Data review from TCGA	84% pts (51-98) Theoretically/pharmaceutically actionable Breast: 59.4%/39.4% CRC: 83.8%/68.4% Lung (Ad): 82.7%/65.7% Lung SCC: 84.3%/53.4% Ovarian: 25.3%/10.4% Glioblastoma: 79.5%/45.6% Endometrial: 92.7%/72.2% Kidney: 47.7%/20% Head/neck: 82.4%/43.1%	Although there are large variation in the prevalence by tumour type, when the detection of both mutations and CA (copy number alterations) was considered, overall most patients had at least one alteration in a potentially actionable gene (84% overall, range 51%-98% among tumour types assessed).
Gong 2017 [31]	mCRC 138 pts	retrospective	87.5 % pts (< 9 alterations) 10.1 % (9-16 alterations) 2.2 % (17-25 alterations)	Comprehensive genomic profiling can uncover alterations beyond the well-characterized RAS/RAF mutations associated with anti-EGFR resistance. ERBB2 amplified tumours commonly originate from the rectosigmoid colon, are predominantly RAS7 BRAD wild-type and may predict benefit to HER2-directed therapy . Hypermutant tumours or tumours with high TMB correlate with MSI-H status or POLE mutations and may predict a benefit from anti-PD-1 therapy .
Kutahyaloglu 2019 [32]	advParathyroidCa 11 pts	prospective	54% pts	Mutational profiling using NGS panels in advanced parathyroid carcinoma has important potentially targetable genetic alterations . Larger studies are needed to identify commonly mutated genes in advanced parathyroid carcinoma patients.
Chung 2019 [33] FoundationMedicine	ProstateCa 3476 pts	prospective	57% pts investigational biomarkers	Routine clinical comprehensive genomic profiling in the real-world setting identified genomic alterations that are investigational biomarkers for targeted therapies in 57% of cases. Genomic alterations enriched in metastatic site tumors suggest therapeutic strategies for metastatic prostate cancer. Lack of clinical outcome correlation was a limitation of this study.

* only data on FoundationOneCDx extracted

ACUPs – adenocarcinomas of unknown primary site; Ad – lung adenocarcinoma, adv – advanced, Alt – alterations, CUPs- carcinomas of unknown primary site; GIS – gastrointestinal carcinoma, IBC – inflammatory breast cancer, mCRC – metastatic colorectal carcinoma, mHCC – metastatic hepatocellular carcinoma; MSI-H – Microsatellite instability status, MTC – medullary thyroid carcinoma, NGS – next-generation sequencing, pp – per patient, PR – partial response, SCC – lung squamous cell carcinoma, TCGA – The Cancer Genome Atlas, TMB- Tumor mutation burden, TNBC – triple negative breast cancer, UroCa – Urothelialcarcinoma

3.3.2 Häufigkeit von Therapieoptionen

Es konnten zwölf ein-armige (neun retrospektive und drei prospektive Fallserien) ohne Vergleichsgruppe zu FoundationOne®CDx identifiziert werden. Diese untersuchten die Therapieoptionen bei ausgewählten PatientInnen mit fortgeschrittenen Karzinomen.

Es zeigte sich, dass bei 22 % bis 95 % der PatientInnen eine Mutation gefunden wurde, die potentielle Therapieoptionen (zugelassene oder in klinischen Studien geprüfte zielgerichtete Therapien) ermöglichte. In diesen sehr schwer erkrankten PatientInnenpopulationen, die bereits mehrere vorangegangene Therapien erhalten haben, erhielten nur 9 % bis 55 % der PatientInnen die empfohlene Therapie, da viele PatientInnen bereits davor eine Verschlechterung ihrer Krankheit erlebten oder auch verstarben.

Jene Studien, die darüber berichteten, gaben an, zu 61 % [34], 62 % [35] und 92 % [36] off-label (ohne Zulassung und entsprechende wissenschaftlichen Nachweis/Evidenz) Medikamente verabreicht zu haben.

12 einarmige Studien

bei 22-95 % potentielle Therapieoptionen

9-55 % können Therapie erhalten (wegen Verschlechterung)

61-92 % off-label

Fazit (FF 3,a-c): Die Mehrheit der soliden Tumore (54-96 %) zeigen mehrere genetische Veränderungen, sodass je PatientIn 2-2,6 potentielle Therapieoptionen (zugelassene UND in Forschung befindliche) vorgeschlagen werden (können). Die Therapieoptionen sind zumeist (62-92 %) eine off-label Verwendung von Medikamenten. Nur ein kleiner Prozentsatz der in FoundationOne®CDx analysierten Gene hat derzeit Relevanz für zugelassene Medikamente.

Tabelle 3.3-2: Ein-armige Studien mit genetic-profiling (FoundationOne®CDx)-basierten onkologischen Therapien (retrospektiv n=9, prospektiv n=3)

Autor& year company	Patient population number of Pts.	Studydesign: Case series	Pts characteristics and Feasibility	Intervention and results	Conclusion by authors
Johnson 2014 [34]	Diverse advCa 103 pts Breast, GI, gynaegological, head&neck, lung, melanoma, etc.	retrospective	53 y (20-81) Prior therapy line 1 (0-8)	86/103 (83%) pts: actionable mutations 30/86 (35%) and 11/86 (13%) pts: NO targeted therapy due to due selection of standard treatment or disease progression and death etc. 18/86 (21%) pts: received genotype matched targeted therapy: 7 label/11 off-label therapies. Responses in 3/18 (16.6%) pts.	Mutational profiling using a targeted NGS panel identified potentially actionable alterations in a majority of advanced cancer patients. The assay identified additional therapeutic options and facilitated clinical trial enrolment.
Janku 2014 [37]	mHCC 14 pts	retrospective	58 y (27-79) Prior therapy line 1 (1-4)	12/14 (86%) pts: actionable mutations 3/14 (21%) pts received mTOR therapies resulting in PR to minor shrinkage of tumour	Genomic aberrations are common in advanced HCC. Refractory patients with alterations putatively activating the PI3K/AKT/mTOR pathway demonstrated early signals of clinical activity when treated with therapies targeting mTOR.
Grenader 2016 [38]	Advanced Ca 30 pts CRC, lung, breast, GIS, ovarian, sarcoma, etc.	retrospective	53.9 y (21-83)	18/30 (60%) pts: actionable mutations 10/30 (33.3%) pts targeted therapy recommended, but NO targeted therapy due to disease progression (6), death (4). 3/30 (10%) pts recommended and administered: PR (2), stable disease (1)	Our study suggests that NGS can detect additional treatment targets in individual patients, but prospective medical research and appropriate clinical guidelines for proper clinical use are vital.
Park 2016 [39]	Advanced Ca 36 pts NSCLC, lungAd, ESCC, breastCa, renalCa, thymicCa, etc.	prospective pilot study	4/36 (11%) specimen did not pass DNA quality test, resulting in 32 NGS 12/32 (37.5%) pts: 3 prior systemic therapies 10/32 (31.5%) pts: ≤ 40y	24/32 (74%) pts: actionable mutations 19/24 (79.2%) pts: NO targeted therapy due to declining performance status (10/24, 41.7%); stable disease with previous treatment (5/24, 20.8%); lack of access to targeted therapy (4/24, 16.7%) 5/24 (21%) pts received genotype matched targeted therapy resulting in PR (1), stable disease (2), progressive disease (2)	In conclusion, NGS-based targeted therapy may be a good option in selected with refractory solid tumours.
Dhir 2016 [40]	GI Ca 97 pts	retrospective	50 y (39-61) 97% specimen feasible	36/95 (38%) pts: actionable mutations 9/36 (25%) pts: NO targeted therapy due to declining performance status 13/36 (36%) pts: received genotype matched off-label targeted therapy: PR (6), stable disease (1)	Genomic profiling-guided therapy can lead to clinical benefit in a subset of patients with advanced gastrointestinal malignancies. Attempting genomic profiling earlier in the course of treatment prior to functional decline may allow more patients to benefit from these therapies.
Schwaederle 2016 PREDICT-UCSD [35]	mCa 347 pts GIS, breast, brain, head&neck, lung, melanoma	retrospective	52 y (50-55) 43/180 (23.9) 1 st line	180/347 (52%) pts evaluable; 72-82% actionable mutations 167/347 (48%) pts: NO targeted therapy due to death, loss-to follow up, other therapy 87/347 (25%) pts received genotype matched targeted therapy: CR/SD ≥ 6 months 30/87 (34.5%), 93/180 (26.8%) received unmatched therapy, median PFS in pts with matched therapy vs. Unmatched: 4 vs. 3 months targeted therapy on-label: 33/87 pts (38%) targeted therapy off-label: 51/87 pts (59%) investigational targeted therapy: 3/87 (3%)	By profiling their patients' tumors, oncologists now have the option to use molecular results to match patients with drug(s) based on specific biomarkers. Matched versus unmatched patients had higher rates of SD _ 6 months/PR/CR and longer PFS, and improvement in OS correlated with a higher matching score in multivariable analysis.

Autor& year company	Patient population number of Pts.	Studydesign: Case series	Pts characteristics and Feasibility	Intervention and results	Conclusion by authors
Rodriguez-Rodriguez 2016 [41]	Advanced GynCa 69 pts	prospective ongoing	61 y (22-80)	64/69 (93%) pts: actionable mutations 25/64 (39%) pts were offered genotype matched targeted therapy, 41/64 (64%) pts: NO targeted therapy due to death, loss-to follow up, other therapy 23/64 (36%) pts received genotype matched targeted therapy, 16/23 (70%): CR (1), PR (9), SD (4) PFS similar/longer than prior therapy 6/23 (26%)	These data suggest that an institutional MTB (molecular tumor board) is a feasible venue for reviewing tumor genomic profiling results and generating clinical recommendations. These data also support the need for further studies and guidelines on clinical decision making with greater availability of broad genomically based diagnostics.
Wheler 2016 [42]	Advanced Ca 500 pts Ovarian, breast, sarcoma, renal	prospective	59 y (19-82) Prior therapies: 4	317/339 (93.5%) pts: actionable mutations 312/500 (62.4%) pts: NO targeted therapy due to inadequate tissue, death, transition to palliative care 188/500 (37.6%) pts received matched or unmatched therapy; 122/500 (24.4%) received genotype matched targeted therapy, 27/122 (22%) SD/PR/CR	Collectively, this study offers a clinical proof of concept for the utility of CGP in assigning therapy to patients with refractory malignancies, especially in those patients with multiple genomic aberrations for whom combination therapies could be implemented.
Yuan 2017 [43]	mBreastCa 44 pts	retrospective	24 pts triple negative BC 16 ER-positive BC HER2 positive 22 pts > 3 prior lines	42/44 (95%) pts: actionable mutations 19/42 (45%) pts: NO targeted therapy due to transition to palliative care or patient choice, 23/42 (55%) pts: received genotype matched targeted therapy, 7/23 (30%) pts no assessable results due to short exposure or hospice, 16/23 (70%) had assessable responses, 7 benefited (response).	NGS can identify effective targeted therapy options for mBC patients based on targetable actionable mutations that were not previously offered based on pathology type. NGS should be performed early in patients with good performance status and preferably in clinical settings where genomic mutation-driven therapeutic trials are available.
Haslem 2017 [36]	mCa 36 pts Breast, bladder, CRC, gastric, head&neck, lung, melanoma, ovary, pancreas	retrospective historic control-group (36 pts)	67.8 y 36 (100%) prior systemic therapies	61/72 (84.7%) pts: actionable mutations mean PFS 22.9 vs. 12.0 weeks (difference 2.7 months) targeted therapy on-label: 3 pts (8%) targeted therapy off-label: 33 pts (92%)	These findings suggest that precision cancer medicine may improve survival for patients with refractory cancer without increasing health care costs. Although the results of this study warrant further validation, this precision medicine approach may be a viable option for patients with advanced cancer.
Kato 2018 [44]	mCa 40 pts 20 distinct (rare, ultra-rare) diagnoses	retrospective pilot study	58 y (31-78) Prior therapies: 2(0-7)	37/40 (92.5%) pts: actionable mutations 21/40 (52.5%) pts: received genotype matched targeted therapy: SD \geq 6 months (3/21; 14.3%), PR (6/21, 28.6%), CR (2/21, 9.5%)	Identifying genomic and protein markers in patients with rare/ultrarare tumors was feasible. When therapies were matched, >50% of patients attained SD \geq 6 months, PR, or CR. Further precision medicine clinical investigations focusing on rare and ultrarare tumors are urgently needed.
Zhu 2019 [45]	mPCa 77 pts	retrospective	69 y (46-82) Prior therapies: Prostatectomy: 42%, radiation: 41%, several lines of drug therapies	17/22 (22%) pts: actionable mutations 7/77 (9%) pts: received genotype matched off-label targeted therapy: CR (1), stable disease (3), progressive disease (3)	Tissue genomic testing can uncover patients who may benefit from targeted therapy. In our limited single institution study, genomic testing led to clinical benefit in 5% of patients.

Ad – lung adenocarcinoma, adv-advanced, BC – breast cancer, ER – estrogen receptor, ESCC – Esophageal squamous cell carcinoma, GI – gastrointestinal carcinoma, HER2 – human epidermal growth factor receptor 2, mCa – metastatic cancer, mPCa – metastatic prostate cancer, PR – partial response, SD – stable disease,

3.4 Zugelassene Biomarker-basierte onkologische Therapien und deren klinische Ergebnisse

EMA: 57 Wirkstoffe mit Biomarkern zugelassen

vor allem onkologische Medikamente (n=31)

seit 20 Jahren wenige Biomarker identifiziert und in klinischen Studien validiert

8 validierte Biomarker seit 2000

Von der European Medicines Agency (EMA) sind derzeit 57 Wirkstoffe zugelassen, für die ein diagnostischer Test („Companion Diagnostics“) vorgeschrieben ist, für weitere sieben wird ein solcher empfohlen [46]. Die Mehrzahl dieser Medikamente (n=31) sind onkologische Arzneimittel. In den letzten 20 Jahren wurden acht Biomarker identifiziert und in klinischen Studien – zum Teil post hoc, zum Teil prospektiv – validiert [47-49]:

- ✧ **HER 2** (human epidermal growth factor receptor 2) (seit 2000): etwa 20 % der Brustkrebspatientinnen sind HER2 positiv.
- ✧ **K-RAS** (Oncogene in Kirsten rat sarcoma virus) (seit 2004): Mutation in einem der RAS-Gene (KRAS Exon 2-4 und NRAS Exon 2-4).
- ✧ **BRCA 1/2** (BRCA1 und 2) (seit 2004): Mutationen (Deletionen) in den Genen BRCA1 oder BRCA2 (Tumorsuppressorgene), erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Tumorbildung insb. für Mammarkarzinom und Ovarialkarzinom.
- ✧ **EGFR** (Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutation (seit 2011): EGFR Exon 18-21 Mutationen treten bei zwischen 5 und 14 % der LungenkrebspatientInnen auf.
- ✧ **B-RAF** (rat fibrosarcoma) (seit 2012): Mutation des Gens BRAF im Codon 600, V600-Mutation ist eine von mehr als 30 bekannten onkogenen Mutationen von BRAF.
- ✧ **RET** (Rezeptor-Tyrosinkinase) (seit 2012): Mutationen im RET-Gen sind mit einer Reihe von Tumoren assoziiert, etwa dem Karzinom der Schilddrüse.
- ✧ **PD-L1** (Programmed Cell Death Ligand 1) (seit 2015) ist ein Oberflächenprotein und beteiligt an der Hemmung der Immunantwort. Eine hohe Konzentration an PD-L1 in soliden Tumoren ist ein negativer Prognosemarker, etwa bei NSCLC.
- ✧ **ALK** (anaplastic lymphoma kinase) und **ROS1** (Proto-oncogene tyrosine-protein kinase) (seit 2017): Etwa 2-5 % der LungenkrebspatientInnen sind ALK/ROS1-positiv.

Tabelle 3.4-1: EMA zugelassene Biomarker-basierte Therapien bei soliden Tumoren [20, 46, 49]

Indication	EMA Approvals with PGx	Drug: Generic name	Drug: Brand name	Year: EMA approval
NSCLC	EGFR	Erlotinib	Tarceva	2005
		Gefitinib	Iressa	2009
		Afatinib	Giotrif	2013
		Necitumumab	Portrazza	2016
		Osimertinib	Tagrisso	2016
		Dacomitinib	Vizimpro	2019
	ALK	Crizotinib	Xalkori	2012
		Ceritinib	Zykadia	2015
		Alectinib	Alecensa	2017
		Brigatinib	Alunbrig	2018
		Lorlatinib	Lorviqua	2019

Indication	EMA Approvals with PGx	Drug: Generic name	Drug: Brand name	Year: EMA approval
NSCLC (Fortsetzung)	PDL-1	Pembrolizumab	Keytruda	2015
		Durvalumab	Imfinzi	2018
ColorectalCa	K-RAS	Cetuximab	Erbitux	2004
		Panitumumab	Vectibix	2007
Melanoma	B-RAF V600	Vemurafenib	Zelboraf	2012
		Dabrafenib	Tafinlar	2013
		Trametinib	Mekinist	2014
		Cobimetinib	Cotellic	2015
		Encorafenib	Braftovi	2018
		Binimetinib	Mektovi	2018
MammaCa	HER-2	Trastuzumab	Herceptin	2000
		Everolimus	Afinitor	2009
		Pertuzumab	Perjeta	2013
		Trastuzumab emtansine	Kadcyla	2013
		Neratinib	Nerlynx	2018
	BRCA, HER-2	Talazoparib	Talzenna	2019
GastricCa	HER-2	Trastuzumab	Herceptin	2010
OvarianCa	BRCA	Olaparib	Lynparza	2014
EOC		Rucaparib	Rubraca	2018
ThyroidCa	RET	Vandetanib	Caprelsa	2012

Legende: Indikationen: EOC-Epithelial ovarian, fallopian or peritoneal carcinoma;
NSCLC-Non-small-cell lung cancer;

Nicht alle Tumore haben eine gleich hohe Mutationsrate: das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) zählt zu den Tumoren mit der höchsten Mutationsrate, weswegen auch in diesem Gebiet mehr Forschung und Entwicklung (F&E) zu Biomarkern stattfindet:

Derzeit stehen für das NSCLC folgende Biomarker-basierte onkologische Therapien zur Verfügung und sind in klinischen Leitlinien und Algorithmen genannt (vgl. Abbildung 3.4-1 und Abbildung 3.4-2 [22])

- ✿ ALK-Inhibitor: Alectinib, Ceritinib, Crizotinib
- ✿ ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib
- ✿ EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib
- ✿ BRAF: Dabrafenib/Trametinib
- ✿ PD-L1: Pembrolizumab

An 7 weiteren Biomarkern als sogenannten NSCLC Treibermutationen für das maligne Wachstum von Tumorzellen wird derzeit geforscht (vgl. dazu Abbildung 3.4-1).

Tumore mit hoher Mutationsrate:
NSCLC

NSCLC:

Biomarker-basierte onkologische Therapien

in Leitlinien

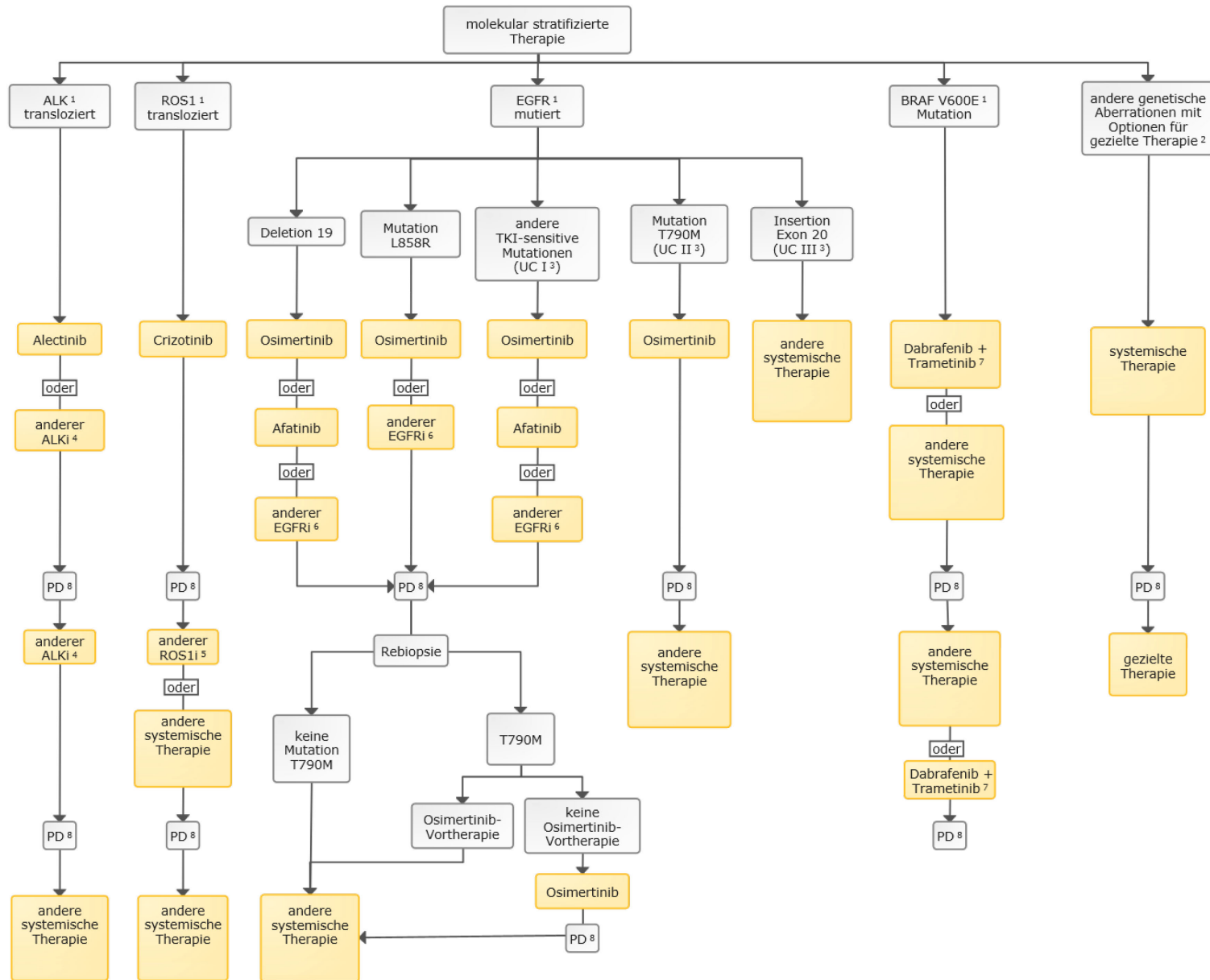


Abbildung 3.4-1: NSCLC-Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien [16]

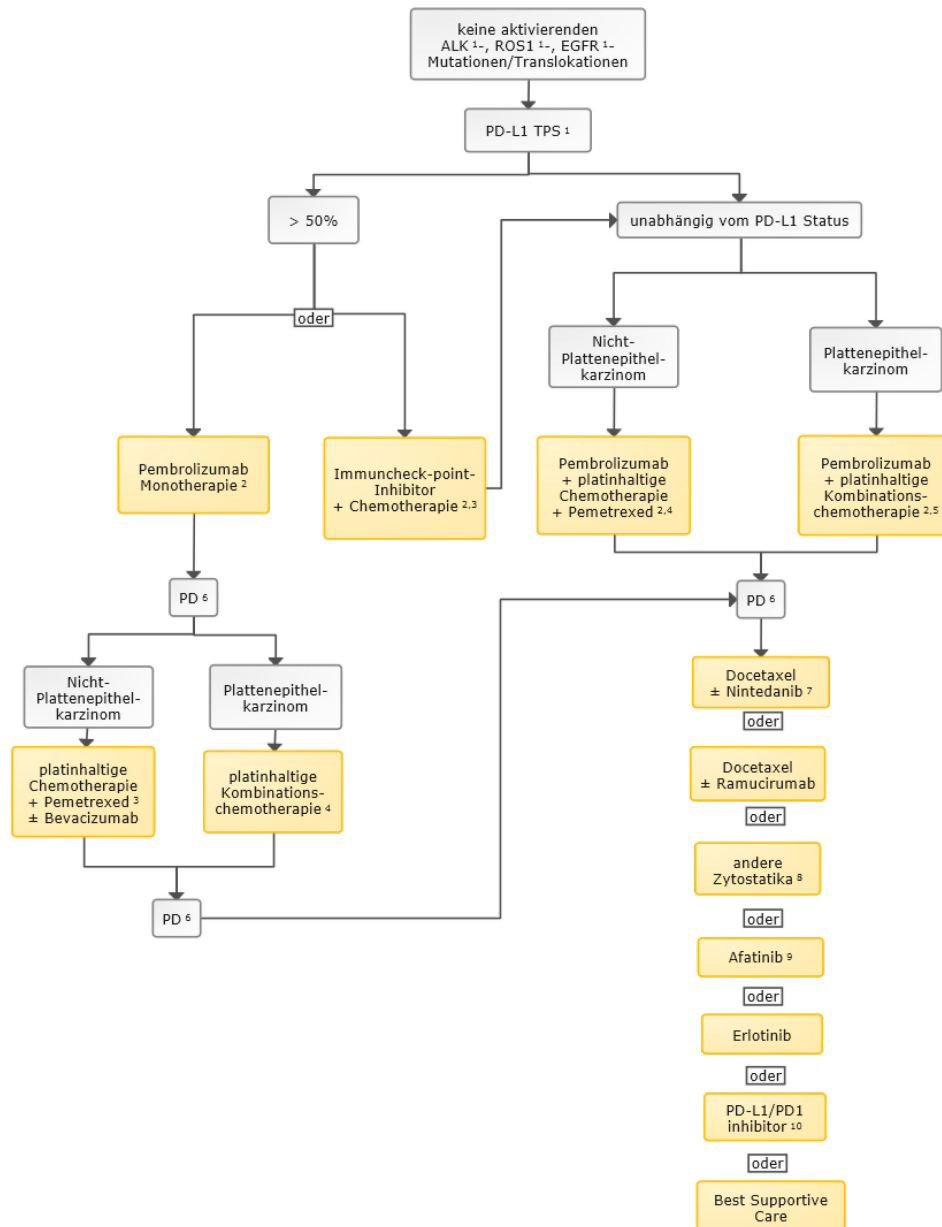


Abbildung 3.4-2: NSCLC-Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien [22]

Exkurs: Ausgewählte klinische Ergebnisse von Biomarker-basierten onkologische Therapien

Um den klinischen Nutzen von onkologischen Therapien zu bewerten, entwickelte die European Society of Medical Oncology (ESMO) die Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) [50]. Dieses Framework ermöglicht die transparente und systematische Evaluierung von Medikamenten für solide Tumore. Im Falle von palliativen/nicht kurativen Therapien reicht die Skala von 0 bis 5, wobei ab einem Score von 4 der Schwellenwert für einen „meaningful clinical benefit“ (MCB) erreicht ist. Für die Verwendung im Health Technology Assessment (HTA) Bereich entwickelte das Ludwig Boltzmann Institut für HTA im Jahr 2016 eine adaptierte Version des ESMO-MCBS Frameworks [51]. Diese zeichnet sich vor allem durch eine höhere Gewich-

**ESMO-MCBS
Framework zur
Bewertung von soliden
Tumor Medikamenten**

**striktere adaptierte
Version der ESMO-MCBS
(nach LBI-HTA)**

**breites Spektrum an
ESMO-MCBS Scores bei
Biomarker-basierten
Onkologika**

**Panitumumab bei
mCRC (KRAS): 0
Afatinib bei
NSCLC (EGFR): 4**

tung von Nebenwirkungen und Lebensqualität aus, aber auch durch die Bewertung des Punktschätzers der Hazard Ratio (HR) im Kontrast zum unteren Limit des Konfidenzintervalls (CI) der HR (original ESMO-MCBS).

Rezente Zulassungsstudien von Biomarker-basierten onkologischen Therapien zielen entweder darauf ab, die Wirksamkeit und Sicherheit in einer vorselektierten PatientInnenpopulation auf Grundlage eines Biomarkers zu untersuchen (Tabelle 3.4-2) oder mittels Subgruppen die sensitivste PatientInnengruppe zu identifizieren (Tabelle 3.4-3). Die erzielten Scores von Biomarker-basierten onkologischen Therapien decken die gesamte ESMO-MCBS Skala ab, unabhängig von der verwendeten Version (adaptiert versus original). So erreichte der Wirkstoff Afatinib bei NSCLC PatientInnen mit EGFR Mutation den MCB Schwellenwert (4), hingegen erzielte Panitumumab bei PatientInnen mit metastasierenden Kolorektalkarzinom den niedrigsten Score (0) der Skala (Tabelle 3.4-2). Die zwei Wirkstoffe Osimertinib (NSCLC) und Trastuzumab (Magenkarzinom) liegen im Mittelfeld der Skala, erreichen jedoch nicht den MCB Schwellenwert von 4 (oder 5) für relevanten klinischen Nutzen (ebda).

**Limitation von
Biomarker
Subgruppenanalysen**

Biomarker-basierte Subgruppenanalysen liegen derzeit vor allem für unterschiedliche Konzentrationen des Transmembranproteins PD-L1 vor. Die Bewertung dieser ist jedoch durch fehlende Subgruppen Untersuchungen hinsichtlich der Lebensqualität und der Toxizitäten limitiert. Weiters weisen Subgruppenanalysen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde auf, vor allem aufgrund der steigenden Anzahl statistischer Tests, aber auch durch kleinere Stichproben oder ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppen. Da Subgruppenanalysen nur Anhaltspunkte liefern, sind Folgestudien notwendig, um die Wirksamkeit und Sicherheit in einer bestimmten PatientInnenpopulation zu bestätigen [52, 53].

**PD-L1 Biomarker
Subgruppen
Bewertungen:**

**Unterschiede je nach
Indikation und
PD-L1 Grenzwert**

Vergleicht man etwa – am Beispiel Pembrolizumab beim Urothelkarzinom – die Gesamtpopulation mit der PD-L1 Subgruppe, liegt kein Unterschied der ESMO-MCBS Scores in der Bewertung des relevanten klinischen Nutzens vor (Tabelle 3.4-3). Berücksichtigt man jedoch Faktoren wie Lebensqualität und Toxizität, so erreicht die Gesamtpopulation den MCB Schwellenwert (4), da jedoch keine spezifischen PD-L1 Subgruppenanalysen für die Lebensqualität vorliegen, unterliegt diese dem Grenzwert (3). Hingegen weisen PatientInnen mit höheren PD-L1 Konzentrationen in der KEYNOTE-042 Studie (Pembrolizumab bei NSCLC) auch höhere ESMO-MCBS Scores auf. Dies zeigt sich auch bei Kopf-Hals-Karzinom PatientInnen behandelt mit Nivolumab, wobei in diesem Fall der PD-L1 Grenzwert in größeren Subkategorien getestet wurde.

Fazit (FF 4): Seit 2000 wurden 8 Biomarker in klinischen Studien validiert und sind von EMA/FDA als Companion Diagnostics vorgeschrieben (oder empfohlen) und in Leitlinien angeführt.

Trotz Stratifizierung nach Biomarkern ist der klinische Nutzen (nach ESMO) vieler onkologischer Therapien zum Teil marginal. Die Evidenz zur Wirksamkeit der Therapieoptionen sollte daher VOR Multigen-Panels Testung bekannt sein.

Tabelle 3.4-2: Klinischer Nutzen von EMA zugelassene Biomarker-basierte Therapien mittels ESMO-MCBS v1.1 original und adaptiert [50, 54-57]

ESMO-MCBS	Active substance	Indication	Biomarker	n	Intention	PE	Form	MG standard treatment, months	Efficacy				Safety		AJ	FM
									MG, months	HR (95% CI)	Score calculation	PM	Toxicity	QoL		
Original	Trastuzumab (TOGA)	Gastric carcinoma	HER-2	584	NC	OS	2a	≤12	+2.7	0.74 (0.60-0.91)	HR ≤0.65 AND Gain ≥2.0, <3 months	3	-	-	-	3
Adapted	Trastuzumab (TOGA)	Gastric carcinoma	HER-2	584	NC	OS	2a	≤12	+2.7	0.74 (0.60-0.91)	HR >0.70 OR Gain <1.5 months	1	ND in grade ≥3 AEs	-	-	1
Original	Afatinib (LUX-Lung 6)	NSCLC	EGFR	364	NC	PFS	2b	≤6	+5.4	0.28 (0.20-0.39)	HR ≤0.65 AND Gain ≥1.5 months	3	-	impr. QoL	+1	4
Adapted	Afatinib (LUX-Lung 6)	NSCLC	EGFR	364	NC	PFS	2b	≤6	+5.4	0.28 (0.20-0.39)	HR ≤0.65 AND Gain ≥1.5 months	3	-24% grade ≥3 AEs, -34% discontinuation	impr. QoL	+1	4
Original	Panitumumab (PRIME)	mCRC	K-RAS	1183	NC	PFS	2b	>6	+1.6	0.80 (0.66-0.97)	HR >0.65	1	+11% grade 3 neurotoxicity	-	-1	0
Adapted	Panitumumab (PRIME)	mCRC	K-RAS	1183	NC	PFS	2b	>6	+1.6	0.80 (0.66-0.97)	HR >0.65	1	+15% grade ≥3 AEs	-	-1	0
Original	Osimertinib (FLAURA)	NSCLC	EGFR	556	NC	PFS & OS*	2b	≤6	+4.0	0.57 (0.43-0.76)	HR ≤0.65 AND Gain ≥1.5 months	3	-	-	-	3
Adapted	Osimertinib (FLAURA)	NSCLC	EGFR	556	NC	PFS & OS*	2b	≤6	+4.0	0.57 (0.43-0.76)	HR ≤0.65 AND Gain ≥1.5 months	3	-9% grade ≥3 AEs, -5% discontinuation	-	-	3

AEs – adverse events, AJ – Adjustments, CI – confidence interval, FM – final adjusted magnitude of clinical benefit grade, HR – hazard ratio, impr. – improved, mCRC – metastatic colorectal cancer, MG – median gain, NA – not available, NC – non-curative, ND – no difference, NSCLC – non-small-cell lung cancer, OS – overall survival, PE – primary endpoint, PM – preliminary magnitude of clinical benefit grade, QoL – quality of life, * OS was not reached at the time of analysis, therefore PFS was used for the ESMO-MCBS score calculation.

Tabelle 3.4-3: Biomarker-Subgruppen Bewertungen des Klinischen Nutzens mittels original ESMO-MCBS v1.1 [50, 58-60]

Active substance	Indication	n	Intention	PE	Form	MG standard treatment, months	Efficacy				Safety		AJ	FM
							MG, months	HR (95 % CI)	Score calculation	PM	Toxicity	QoL		
Pembrolizumab (KEYNOTE-045)	Urothelial carcinoma	Total (n=542)	NC	OS	2a	≤12	+2.9	0.73 0.59-0.91	HR ≤0.65 AND Gain ≥2.0, <3 months	3	-	Statistical significant improvement*	+1	4
Pembrolizumab (KEYNOTE-045)	Urothelial carcinoma	PD-L1 combined positive score of ≥10% (n=164)	NC	OS	2a	≤12	+2.8	0.57 0.37-0.88	HR ≤0.65 AND Gain ≥2.0, <3 months	3	No infos on subgroups	No infos on subgroups	x	3
Nivolumab (CheckMate 141)	Head and neck cancer	Total (n=361)	NC	OS	2a	≤12	+2.4	0.70 0.51-0.96	HR ≤0.65 AND Gain ≥2.0, <3 months	3	-	ND	x	3
Nivolumab (CheckMate 141)	Head and neck cancer	PD-L1 ≥1 % (n=149)	NC	OS	2a	≤12	+4.1	0.55 0.36-0.83	HR ≤0.65 AND Gain ≥3 months	4	No infos on subgroups	No infos on subgroups	x	4
Nivolumab (CheckMate 141)	Head and neck cancer	PD-L1 <1 % (n=111)	NC	OS	2a	≤12	-0.1	0.89 0.54-1.45	HR >0.70 OR Gain <1.5 months	1	No infos on subgroups	No infos on subgroups	x	1
Pembrolizumab (KEYNOTE-042)	NSCLC	PD-L1 ≥1% (n=1274)	NC	OS	2a	>12-<24	+4.6	0.81 0.71-0.93	HR >0.70-0.75 AND Gain ≥1.5 months	2	Keine Infos zu Signifikanz-level	NA	x	2
Pembrolizumab (KEYNOTE-042)	NSCLC	PD-L1 ≥20% (n=818)	NC	OS	2a	>12-<24	+4.7	0.77 (0.64-0.92)	HR ≤0.70 AND Gain ≥3-<5 months	3	Keine Infos zu Signifikanz-level	NA	x	3
Pembrolizumab (KEYNOTE-042)	NSCLC	PD-L1 ≥50% (n=599)	NC	OS	2a	>12-<24	+7.8	0.69 (0.56-0.85)	HR ≤0.70 AND Gain ≥5 months	4	Keine Infos zu Signifikanz-level	NA	x	4

AJ – Adjustments, CI – confidence interval, FM – final adjusted magnitude of clinical benefit grade, HR – hazard ratio, MG – median gain, NA – not available, NC – non-curative, ND – no difference, NSCLC – non-small-cell lung cancer, OS – overall survival, PE – primary endpoint, PM – preliminary magnitude of clinical benefit grade, QoL – quality of life

* siehe Studie: Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer [61]

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Die Entschlüsselung des Genoms hat zur Entwicklung zahlreicher Technologien und potentieller Anwendungen geführt, deren Einsatz im (österreichischen) Gesundheitswesen nunmehr angeboten und nachgefragt wird. Dazu gehören etwa kommerzielle NGS-Anbieter wie FoundationMedicine (Roche) mit FoundationOne®CDx.

Wie andere medizinische Interventionen werden zunehmend auch Diagnostika, wenngleich seltener als Therapien, auf ihren Nutzen und Mehrwert (Zusatznutzen) gegenüber herkömmlicher Praxis bewertet. Dies kann durch einen Vergleich mit der derzeitigen Goldstandard-Diagnostik erfolgen und muss aber auch die Folgewirkungen (klinische Ergebnisse, Budget-Impakt) von mehr und umfassenderer Diagnostik berücksichtigen.

Biomarkerforschung ist ein rasch wachsendes Forschungsfeld, mit der Hoffnung, jene Biomarker zu identifizieren, die zu besseren klinischen Ergebnissen führen. Herkömmliche singuläre Biomarker haben Schwächen, deren Befundung wird aber vor Ort in den Pathologien durchgeführt. Multigen-Panels wie u. a. FoundationOne®CDx offerieren eine Vielfalt an zusätzlichen Informationen und haben aufgrund der Technologie höhere Sensitivität und Spezifität [6, 62]. Die Gewebeproben werden zentral (bei Roche) analysiert. Nur wenige Biomarker (seit 2000 wurden 8 Biomarker in klinischen Studien validiert) sind von EMA/FDA als Companion Diagnostics zugelassen oder empfohlen; die Mehrheit der Biomarker ist im Forschungsstadium. Eine Validierung der Relevanz eines Biomarkers als Prädiktor für Ansprechen/Therapieerfolg in entsprechenden klinischen tumorspezifischen Vergleichsstudien steht hier noch aus.

Nur ein kleiner Prozentsatz der in FoundationOne®CDx analysierten Gene hat derzeit Relevanz für zugelassene Medikamente. Ausreichend „gepower-te“ klinische Studien für den Nachweis einer klinischen Relevanz von Biomarkern im Forschungsstadium sind unabdingbar.

Die Mehrheit der soliden Tumore (54-96 %) zeigen mehrere genetische Veränderungen, sodass je PatientIn 2-2,6 potentielle Therapieoptionen („potentially actionable alterations“: häufig off-label oder in Erforschung in klinischen Studien) vorgeschlagen werden (können). Trotz Stratifizierung nach Biomarkern ist der klinische Nutzen (nach ESMO) vieler onkologischer Therapien zum Teil marginal. Die ökonomischen Folgewirkungen einer Nachfrage nach eben diesen marginal wirksamen Medikamenten ist vorhersehbar.

Studien, die einen Vergleich zwischen Multigen-Panels basierend auf NGS und herkömmlicher klinischer Entscheidungsfindung basierend auf singulären Tests anstellen, sind aber notwendig für Entscheidungen zugunsten/gegen öffentliche/r Finanzierung. Solche Studien müssen die klinischen Ergebnisse bei PatientInnen mit spezifischen Tumoren untersuchen und einen Beleg erbringen, dass mehr Diagnostik tatsächlich auch zu besseren klinischen Ergebnissen führen, fehlen derzeit [13, 48, 63].

Entschlüsselung des Genoms: zahlreiche Technologien und Anwendungen werden angeboten

Nutzen- und Zusatzbewertung von Diagnostik: PatientInnenrelevanz und Budget-Impakt

Biomarkerforschung: rasch wachsendes Forschungsfeld singuläre Biomarker vs. Multigen Panels

Validierung der Relevanz eines Biomarkers als Prädiktor

FoundationOne®CDx: nur wenige analysierte Gene derzeit von Relevanz für zugelassene Medikamente

potentiell relevante Gene: viele

keine Evidenz für bessere klinische Ergebnisse,

nur Annahmen

Technologie im
Forschungsstadium

Folgewirkungen
beachten!
hoher off-label use
von Medikamenten

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass derzeit keine wissenschaftliche Evidenz vorliegt, dass Diagnostik mit Multigen-Panels zu besseren klinischen Ergebnissen führt. Nur wenige Biomarker sind validiert, viele weitere befinden sich im Forschungsstadium. Wohingegen prognostiziert werden kann, dass Multigen-Panels das Potential haben, eine breite off-label Anwendung von Medikamenten zu stimulieren [64], ohne dass diese in klinischen Studien auf klinische Relevanz überprüft wurden.

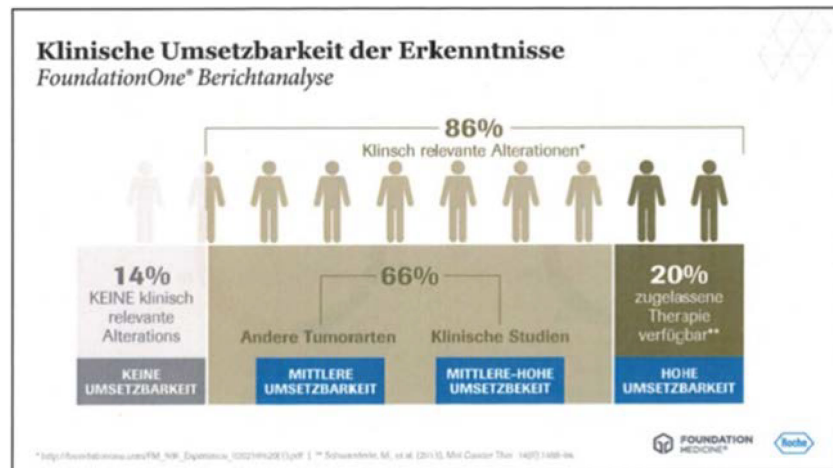


Abbildung 4.1-1: Klinische Umsetzbarkeit und Marktanalyse [6]

4.2 Limitationen

verschiedene Aspekte
nicht (systematisch)
betrachtet

organisatorische
Aspekte: Zeitverlust
durch Versand an
Zentrallabor

Institutionelle Aspekte:
Kommerzialisierung &
Monopolisierung vs.
öffentliche Forschung
und Leistungserbringung

Das vorliegende Assessment wurde als „rapid assessment“ (oder Frühbewertung) durchgeführt, da sich die Technologie in einem noch frühen Stadium befindet. Aspekte, die in diesem Bericht nicht (systematisch) betrachtet wurden, sind:

- ❖ **Organisatorische Aspekte und Feasibility/Machbarkeit:** Die Bedeutung des Versands von Tumorproben an Zentrallabors von Roche und die damit verbundene zeitliche Komponente wurde hier nicht thematisiert. Die wenigen klinischen Studien, die sich mit dem Einfluss von FoundationOne®CDx auf die Entscheidungsfindung und Therapieverabreichung befassten, besagen, dass ein großer Anteil der PatientInnen die vorgeschlagenen Therapien nicht mehr erhalten können, weil die Erkrankung weit fortgeschritten ist oder der/die PatientIn verstorben ist.
- ❖ **Institutionelle Aspekte, Fragen der nationalen Biomarker Forschungsschwerpunkte:** Viele Länder haben Biobanken u. a. zur Analyse und Archivierung von Gewebeproben aufgebaut. Diese sind mit Instituten zur Weiterverarbeitung der Probengewinnungsdaten (Bioinformatik) assoziiert, begleitet von Biomarker-Forschungsbereichen. Eine Kommerzialisierung und Zentralisierung der Gewebediagnostik würde zu einer Abwertung der nationalen Aktivitäten führen, ev. ganze Institutionen obsolet machen.

- ✱ **Diagnostic Test Accuracy (DTA):** Der Frage nach der Testgenauigkeit der Multigen-Panels wurde nicht nachgegangen, sondern vorausgesetzt, dass diese aufgrund der Technologie NGS höher ist als herkömmliche Biomarker-Diagnostik.
- ✱ **Analyse von alternativen „open access“ Ansätzen:** Es wurde keine systematische Erhebung von (nationalen oder internationalen) „open access“ Initiativen durchgeführt, die den Vorteil von FoundationOne®CDx, mit einer großen Anzahl von Gewebeprobe Analysen durchführen zu können (>70.000 PatientInnenfälle, [6]), aber zu einer Zentrierung und Monopolisierung (auch von Therapieempfehlungen) führen, wettmachen und der Kommerzialisierung eine öffentliche Forschung, Entwicklung und Wissensgenerierung entgegensetzen (vgl. Anhang zu einigen Beispielen).
- ✱ **Vergleiche zwischen Multigen-Panels und deren Services:** Das Assessment war auf Studien zu FoundationOne®CDx beschränkt und Studien zu anderen Genpanel wurden nicht erhoben. Auch wären Ergebnisse zur klinischen Entscheidungsfindung von „in-house“ Genpanels, die weniger umfassend sind als kommerzielle Anbieter arbeiten, sich dafür auf die Analyse von 20-50 Genen konzentrieren, interessant.

Die genannten Aspekte hätten das Assessment bereichert, nicht aber die Aussage verändert, dass die Verwendung von Multigen-Panels mit Therapieempfehlungen derzeit nicht auf wissenschaftlicher Evidenz basiert.

Testgenauigkeit

alternative Ansätze:
gemeinsames Lernen
durch „open access“

Vergleiche von
Anbietern und
„in-house“ Panels

kein Einfluss auf
Grundaussage

4.3 Handlungsoptionen

Der Trend geht dahin, dass die genetische/molekulare Charakterisierung von Tumoren sowohl für die Diagnose als auch für die Wahl der Behandlung immer wichtiger wird. Dies spiegelt sich in den großen Investitionen wider, die weltweit in molekulare Biomarkerforschung, Bioinformatik und Datenmanagement auf nationaler und regionaler Ebene getätigt werden.

Verschiedene Optionen, mit den verschiedenen Möglichkeiten der genetischen/molekularen Charakterisierung von Tumoren umzugehen, sind denkbar.

Trend zur genetischen/
molekularen
Charakterisierung
von Tumoren

Umgang damit:

Option 1: Ersatz

Die bestehenden FoundationOne®CDx Dienstleistungen ersetzen regionale molekulargenetische Dienstleistungen. Voraussetzung ist, dass FoundationOne®CDx gleich teuer oder kostengünstiger³ [62] als herkömmliche singuläre Biomarkerbestimmung zu validierten Biomarkern als Triage für zugelassene Therapien, ist.

- ✱ **Vorteil:** Nutzung der weltweiten Datenbank zu >70.000 PatientInnen von Roche.

FoundationOne®CDx
als Ersatz für validierte
Biomarker;
Kosten-
Effektivitätsstudien

³ Eine rezente Kostenanalyse des Schwedischen TLV kommt zu dem Schluss, dass in einem realistischen Szenario die Kosten für FoundationOne®CDx über jenen von herkömmlicher Tumordiagnostik/Biomarkerbestimmung liegen (https://www.tlv.se/download/18.799b0a9f16b90299688537e/1561558754577/bes190529_foundation_one.pdf).

- ✱ *Nachteil:* Monopolisierung von Wissen, sowie die Verknüpfung der Ergebnisse der Diagnostik mit Therapievorschlügen verbunden mit einem Mangel an Transparenz und Kontrolle führt zu geringerer Nutzung und Entwertung der regionalen (öffentlichen) Infrastrukturen⁴; auch sind Feasibility-Aspekte bez. Zeitfenster zu beachten.

Option 2: Ergänzung

FoundationOne®CDx
als Ergänzung bei
2./3. Linientherapien
Off-label use

Die bestehenden FoundationOne®CDx Dienstleistungen werden als Ergänzung bei Zweit-/Drittlinientherapien eingesetzt.

- ✱ *Potentieller Vorteil:* mehrere Therapieoptionen auch zu in Forschung befindlichen Biomarker-basierten Arzneimitteln werden vorgeschlagen.
- ✱ *Nachteil:* Nicht Evidenz-basiert, Inzentiv für breiten off-label Use, Folgekosten ohne belegten Nutzen.

Option 3: Stärkung regionaler und nationaler Initiativen

öffentliche
Biomarkerbestimmung,
-forschung und
„open access“

Die bestehenden FoundationOne®CDx Dienstleistungen werden als (noch) nicht Evidenz-basiert ausgeschlagen und regionale, nationale ebenso wie supranationale Initiativen mit offenem Zugang „open access“ zum gemeinsamen (Europaweitem) Lernen werden gefördert (vgl. auch Anhang).

- ✱ *Vorteil:* öffentlich zugänglicher Erkenntnisgewinn, Verwendung bestehender Infrastrukturen.
- ✱ *Nachteil:* der mengenmäßige (Anzahl an Proben) Startvorteil von Roche muss erst wettgemacht werden.

4.4 Fazit

Annahmen &
Erwartungen, aber
keine Evidenz zum
klinischen Nutzen

Derzeit liegt keine wissenschaftliche Evidenz vor, dass Diagnostik mit Multigen-Panels zur Erarbeitung von Therapievorschlügen zu besseren klinischen Ergebnissen führt. Nur wenige Biomarker sind validiert und von EMA wie FDA empfohlen, viele weitere befinden sich erst im Forschungsstadium, wenngleich viele Erwartungen und Hoffnungen an Multigen-Panels formuliert werden.

Prognose: breiter
off-label use von
Medikamenten

Es kann hingegen prognostiziert werden, dass Multigen-Panels das Potential haben, eine breite Off-label Anwendung von Medikamenten zu stimulieren, ohne dass diese in klinischen Studien auf klinische Relevanz überprüft wurden.

unbedingte
Berücksichtigung:
klinischer Nutzen der
Therapieoptionen

Auch sollten die Folgewirkungen nicht aus den Augen verloren werden, dass nämlich viele zugelassene onkologische Medikamente nur marginalen Nutzen (0-2 nach ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, [65, 66]) zeigen und zwar vielleicht ein potentielle Therapieoption darstellen, aber geringe tatsächliche klinische Relevanz haben.

⁴ Auf Anraten **Norwegischer OnkologInnen** wurde ein Assessment von zentralen kommerziellen Multigen-Panels (wie FoundationOne®CDx) zurückgestellt, weil dadurch große nationale Initiativen wie Biobanken und Biomarker-Forschungen (<https://bit.ly/2HzQ78L>) gefährdet werden. Eine Nutzung von Open Access Plattformen für gemeinsame öffentliche Forschungen wurde empfohlen.

5 Referenzen

- [1] Korencan A, Guba B, Wild C. Testing for HER2 Positive Breast Cancer: Challenge for Improvement of Current Conditions and Practice 2007.
- [2] Roche. HER2-Positivitätsraten in Österreich im Jahr 2011. Poster. 2012.
- [3] Frampton G, Fichtenholtz A, Otto G, Wang K, Downing S, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013;31(Nov):1023-31.
- [4] Ilyas M. Next-Generation Sequencing in Diagnostic Pathology. *Pathobiology.* 2017;84:292-305.
- [5] Behjati S, Tarpey P. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(Dec):236-8.
- [6] Roche. Services von Roche FoundationMedicine®. 2019.
- [7] Goodman A, Kato S, Bazhenova L, Patel S, Frampton G, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(Nov):2598-608.
- [8] Campesato L, Barroso-Sousa R, Jimenez L, Correa B, Sabbaga J, Hoff P, et al. Comprehensive cancer-gene panels can be used to estimate mutational load and predict clinical benefit to PD-1 blockade in clinical practice. *Oncotarget.* 2015;6(Oct 27):34221-7.
- [9] M. Ratti AL, J. C. Hahne, R. Passalacqua, and N. Valeri, „Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches,“ Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(Nov):4151-62.
- [10] Foundation Medicine. FoundatinOne. Roche Marketing material. 2016.
- [11] Ioannidis J, Khoury M. Evidence-based medicine and big genomic data. *Hum Mol Genet.* 2018;1(27):R2-R7.
- [12] Meric-Bernstam F, Brusco L, Shaw K, Horombe C, Kopetz S, Davies M, et al. Feasibility of Large-Scale Genomic Testing to Facilitate Enrollment Onto Genomically Matched Clinical Trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015;33(25):2753-62. Epub 2015/05/28.
- [13] Miquel-Cases A, Schouten P, Steuten L, Retèl V, Linn S, van Harten W. (Very) Early technology assessment and translation of predictive biomarkers in breast cancer. *Cancer Treatment Reviews.* 2017;52:117-27.
- [14] Le D, Durham J, Smith K, Wang H, Bartlett B, Aulakh L, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;6349 (357):409-13.
- [15] Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication>.
- [16] Lange S, editor. Basket trials and tumour-agnostic therapies in oncology. HTAi 2019; 2019; Köln.
- [17] Bouvy J, editor. Histology-independent indications: Key HTA challenges HTAi; 2019; Cologne.
- [18] Merlin T, editor. Tumour agnostic therapy: some challenges in evaluation. INAHTA; 2019; Koblenz.
- [19] Hazim A, Prasad V. A pooled analysis of published, basket trials in cancer medicine. *Eur J Cancer.* 2018;Sep(101):244-50.
- [20] Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2019; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>.

- [21] Weiss GJ, Hoff BR, Whitehead RP, Sangal A, Gingrich SA, Penny RJ, et al. Evaluation and comparison of two commercially available targeted next-generation sequencing platforms to assist oncology decision making. *Onco Targets Ther.* 2015;8:959-67.
- [22] Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2018; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
- [23] Ross J, Wang K, Khaira D, Ali S, Fisher H, Mian B, et al. Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. *Cancer.* 2016;122(5):702-11. Epub 2015/12/10.
- [24] Ross J, Ali S, Wang K, Khaira D, Palma N, Chmielecki J, et al. Comprehensive genomic profiling of inflammatory breast cancer cases reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. *Breast cancer research and treatment.* 2015;154(1):155-62. Epub 2015/10/16.
- [25] Schwaederle M, Daniels G, Piccioni D, Fanta P, Schwab R, Shimabukuro K, et al. On the Road to Precision Cancer Medicine: Analysis of Genomic Biomarker Actionability in 439 Patients. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(6):1488-94.
- [26] Uzilov A, Ding W, Fink M, Antipin Y, Brohl A, Davis C, et al. Development and clinical application of an integrative genomic approach to personalized cancer therapy. *Genome medicine.* 2016;8(1):62. Epub 2016/06/02.
- [27] Ross JS, Wang K, Gay L, Otto GA, White E, Iwanik K, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. *JAMA Oncol.* 2015;1(1):40-9.
- [28] Drilon A, Wang L, Arcila M, Balasubramanian S, Greenbowe J, Ross J, et al. Broad, Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing Identifies Actionable Genomic Alterations in Lung Adenocarcinomas Otherwise Negative for Such Alterations by Other Genomic Testing Approaches. *Clin Cancer Res.* 2015;21(16):3631-9.
- [29] Vigneswaran J, Tan Y, Murgu S, Won B, Patton K, Villaflor V, et al. Comprehensive genetic testing identifies targetable genomic alterations in most patients with non-small cell lung cancer, specifically adenocarcinoma, single institute investigation. *Oncotarget.* 2016;7(14):18876-86. Epub 2016/03/05.
- [30] Shen C, Meric-Bernstam F, Su X, Mendelsohn J, Giordano S. Prevalence of actionable mutations and copy number alterations and the price of a genomic testing panel. *Oncotarget.* 2016;7(44):71686-95. Epub 2016/09/17.
- [31] Gong J, Cho M, Sy M, Salgia R, Fakih M. Molecular profiling of metastatic colorectal tumors using next-generation sequencing: a single-institution experience. *Oncotarget.* 2017;8(26):42198-213. Epub 2017/02/09.
- [32] Kutahyaliloglu M, Nguyen H, Kwatampora L, Clarke C, Silva A, Ibrahim E, et al. Genetic profiling as a clinical tool in advanced parathyroid carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2019;145(8):1977-86. Epub 2019/07/17.
- [33] Chung JH, Dewal N, Sokol E, Mathew P, Whitehead R, Millis SZ, et al. Prospective Comprehensive Genomic Profiling of Primary and Metastatic Prostate Tumors. *Jco Precision Oncology* [Internet]. 2019. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=31218271>.
- [34] Johnson D, Dahlman K, Knol J, Gilbert J, Puzanov I, Means-Powell J, et al. Enabling a genetically informed approach to cancer medicine: a retrospective evaluation of the impact of comprehensive tumor profiling using a targeted next-generation sequencing panel. *The oncologist.* 2014;19(6):616-22. Epub 2014/05/07.
- [35] Schwaederle M, Parker B, Schwab R, Daniels G, Piccioni D, Kesari S, et al. Precision Oncology: The UC San Diego Moores Cancer Center PREDICT Experience. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2016;15(4):743-52.

- [36] Haslem D, Van Norman S, Fulde G, Knighton A, Belnap T, Butler A, et al. A Retrospective Analysis of Precision Medicine Outcomes in Patients With Advanced Cancer Reveals Improved Progression-Free Survival Without Increased Health Care Costs. *Journal of oncology practice*. 2017;13(2):e108-e19. Epub 2016/09/08.
- [37] Janku F, Kaseb A, Tsimberidou A, Wolff R, Kurzrock R. Identification of novel therapeutic targets in the PI3K/AKT/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma using targeted next generation sequencing. *Oncotarget*. 2014;5(10):3012-22.
- [38] Grenader T, Tauber R, Shavit L. Next-generation sequencing in patients with advanced cancer: are we ready for widespread clinical use? A single institute's experience. *Anti-cancer drugs*. 2016;27(9):899-907. Epub 2016/07/08.
- [39] Park HS, Lim SM, Kim S, Kim S, Kim HR, Kwack K, et al. Pilot Study of a Next-Generation Sequencing-Based Targeted Anticancer Therapy in Refractory Solid Tumors at a Korean Institution. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0154133.
- [40] Dhir M, Choudry H, Holtzman M, Pingpank J, Ahrendt S, Zureikat A, et al. Impact of genomic profiling on the treatment and outcomes of patients with advanced gastrointestinal malignancies. *Cancer medicine*. 2017;6(1):195-206. Epub 2016/12/29.
- [41] Rodriguez-Rodriguez L, Hirshfield K, Rojas V, DiPaola R, Gibbon D, Hellmann M, et al. Use of comprehensive genomic profiling to direct point-of-care management of patients with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2016;141(1):2-9. Epub 2016/03/27.
- [42] Wheler J, Janku F, Naing A, Li Y, Stephen B, Zinner R, et al. Cancer Therapy Directed by Comprehensive Genomic Profiling: A Single Center Study. *Cancer research*. 2016;76(13):3690-701. Epub 2016/05/20.
- [43] Yuan Y, Yost S, Yim J, Yuan Y, Solomon N, Mambetsariev I, et al. Genomic mutation-driven metastatic breast cancer therapy: a single center experience. *Oncotarget*. 2017;8(16):26414-23.
- [44] Kato S, Kurasaki K, Ikeda S, Kurzrock R. Rare Tumor Clinic: The University of California San Diego Moores Cancer Center Experience with a Precision Therapy Approach. *The oncologist*. 2018;23(2):171-8. Epub 2017/10/19.
- [45] Zhu J, Tucker M, Marin D, Gupta R, Healy P, Humeniuk M, et al. Clinical utility of FoundationOne tissue molecular profiling in men with metastatic prostate cancer. *Urologic oncology [Internet]*. 2019 Jul 18.
- [46] Verband der Forschenden Pharma-Unternehmen (VFA). In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin. 2019; Available from: <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/individualisierte-medizin.html>.
- [47] Vokinger K, Kesselheim A. Characteristics of trials and regulatory pathways leading to US approval of innovative vs. non-innovative oncology drugs. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*. 2019;123(8):721-7. Epub 2019/06/24.
- [48] Twomey J, Brahme N, Zhang B. Drug-biomarker co-development in oncology – 20 years and counting. *Drug Resist Updat*. 2017;Jan(30):48-62.
- [49] Ehmann F, Caneva L, Prasad K, Paulmichl M, Maliepaard M, Llerena A, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(3):201-10.
- [50] Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2340-66.
- [51] Wild C, Grössmann N, Bonanno PV, Bucsics A, Furst J, Garuoliene K, et al. Utilisation of the ESMO-MCBS in practice of HTA. *Ann Oncol*. 2016;27(11):2134-6.
- [52] Pocock SJ, Assmann SE, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems. *Statistics in medicine*. 2002;21(19):2917-30. Epub 2002/09/27.
- [53] Rothwell PM. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *The Lancet*. 2005;365(9454):176-86.

- [54] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2010;376(9742):687-97. Epub 2010/08/24.
- [55] Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):213-22. Epub 2014/01/21.
- [56] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4697-705. Epub 2010/10/06.
- [57] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;378(2):113-25.
- [58] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1015-26.
- [59] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-67.
- [60] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2019;393(10183):1819-30. Epub 2019/04/09.
- [61] Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(16):1579-87. Epub 2018/03/29.
- [62] Tandvårds- & läkemedelsförmånsverket (TLV). FoundationOne CDx. 2019.
- [63] Holloway K, Miller F, Gutierrez A, Hogarth S. Dangerous diagnostics? Regulatory reform in the genomic era. *BMJ*. 2019;364(I640).
- [64] Signorovitch J, Zhou Z, Ryan J, Anhorn R, Chawla A. Budget impact analysis of comprehensive genomic profiling in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of medical economics*. 2019;22(2):140-50. Epub 2018/11/16.
- [65] Grössmann N, Wild C. 134 novel anti-cancer therapies were approved between Jan 2009 and April 2016: What is the level of knowledge at the time of approval?. *ESMO Open* 2017;1:e000125. <http://esmoopen.bmj.com/content/esmoopen/1/6/esmoopen-2016-000125.full.pdf>.
- [66] Grössmann N, Del Paggio J, Wolf S, Sullivan R, Booth C, Rosian K, et al. Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours – a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *European Journal of Cancer*. 2017;82C 66-71.

Anhang

Tabelle A 1: Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling | FDA [20]

Drug	Biomarker†	FDA Labeling Sections
Abemaciclib (1)	ESR (Hormone Receptor)	I&U, AR, CS
Abemaciclib (2)	ERBB2 (HER2)	I&U, AR, CS
Ado-Trastuzumab Emtansine	ERBB2 (HER2)	I&U, AR, CS, W&P, CP
Afatinib	EGFR	I&U, AR, CS, D&A
Alectinib	ALK	I&U, AR, CS, CP, D&A
Anastrozole	ESR, PGR (Hormone Receptor)	I&U, AR, CS, DI
Arsenic Trioxide	PML-RARA	I&U
Atezolizumab (1)	CD274 (PD-L1)	I&U, AR, CS, D&A, CP
Atezolizumab (2)	Gene Signature (T-effector)	CS
Avelumab	CD274 (PD-L1)	CS
Belinostat	UGT1A1	D&A, CP
Binimetinib (1)	BRAF	I&U, AR, CS, D&A, W&P, UspP
Binimetinib (2)	UGT1A1	CP
Blinatumomab	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	I&U, CS
Bosutinib	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	I&U, AR, CS, UspP
Brentuximab Vedotin (1)	ALK	CS
Brentuximab Vedotin (2)	TNFRSF8 (CD30)	I&U, AR, CS, CP, D&A, UspP
Brigatinib	ALK	I&U, AR, CS
Busulfan	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	CS
Cabozantinib	RET	CS
Capecitabine	DPYD	W&P, PCI
Ceritinib	ALK	I&U, AR, CS, D&A
Cetuximab (1)	EGFR	I&U, CS, D&A, W&P
Cetuximab (2)	RAS	I&U, AR, CS, D&A, W&P
Cisplatin	TPMT	AR
Cobimetinib	BRAF	I&U, AR, CS, D&A
Crizotinib (1)	ALK	I&U, D&A, AR, UspP, CP, CS
Crizotinib (2)	ROS1	I&U, D&A, AR, UspP, CS
Dabrafenib (1)	BRAF	I&U, D&A, W&P, AR, CP, CS, PCI
Dabrafenib (2)	G6PD	W&P, AR, PCI
Dabrafenib (3)	RAS	D&A, W&P
Dacomitinib	EGFR	I&U, D&A, AR, UspP, CS
Dasatinib	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	I&U, D&A, W&P, AR, CS
Denileukin Diftitox	IL2RA (CD25 antigen)	I&U, W&P, CS
Dinutuximab	MYCN	CS
Docetaxel	ESR, PGR (Hormone Receptor)	CS
Durvalumab	CD274 (PD-L1)	CS, CP
Duvelisib	Chromosome 17p	CS
Enasidenib	IDH2	I&U, D&A, CP, CS
Encorafenib	BRAF	I&U, D&A, W&P, AR, UspP, CP, CS
Eribulin (1)	ERBB2 (HER2)	CS
Eribulin (2)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	CS

Drug	Biomarker†	FDA Labeling Sections
Erlotinib	EGFR	I&U, D&A, AR, CS
Everolimus (1)	ERBB2 (HER2)	I&U, D&A, W&P, AR, DI, UspP, CS
Everolimus (2)	ESR (Hormone Receptor)	I&U, D&A, W&P, AR, DI, UspP, CS
Exemestane	ESR, PGR (Hormone Receptor)	I&U, D&A, CS
Fluorouracil (2)	DPYD	W&P, PCI
Flutamide	G6PD	Warnings
Fulvestrant (1)	ERBB2 (HER2)	I&U, AR, CS
Fulvestrant (2)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	I&U, AR, CP, CS
Gefitinib (1)	EGFR	CP
Gefitinib (2)	CYP2D6	I&U, D&A, CS
Gilteritinib	FLT3	CP
Goserelin	ESR, PGR (Hormone Receptor)	Precautions
Ibrutinib (1)	Chromosome 17p	Precautions, AR
Ibrutinib (2)	Chromosome 11q	I&U, CS
Imatinib (1)	KIT	D&A, W&P, DI, CP
Imatinib (2)	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	I&U, D&A, CS
Imatinib (3)	PDGFRB	I&U, D&A, W&P, AR, UspP, CP, CS
Imatinib (4)	FIP1L1-PDGFR	I&U, D&A, CS
Inotuzumab Ozogamicin	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	AR, CP
Ipilimumab (1)	HLA-A	CS
Ipilimumab (2)	Microsatellite Instability, Mismatch Repair	CS
Irinotecan	UGT1A1	I&U, AR, UspP, CS
Ivosidenib	IDH1	I&U, AR, UspP, CP, CS
Ixabepilone (1)	ERBB2 (HER2)	I&U, D&A, CP, CS
Ixabepilone (2)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	CS
Lapatinib (1)	ERBB2 (HER2)	DI, CP
Lapatinib (2)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	I&U, D&A, AR, UspP, CS
Lapatinib (3)	HLA-DQA1, HLA-DRB1	I&U, D&A, AR, UspP, CS
Larotrectinib	NTRK	CP
Letrozole	ESR, PGR (Hormone Receptor)	DI, CP
Lorlatinib (1)	ALK	UspP
Lorlatinib (2)	ROS1	I&U, AR, CS
Mercaptopurine (1)	TPMT	Warnings
Mercaptopurine (2)	NUDT15	D&A, W&P, AR, CP
Midostaurin (1)	FLT3	DI, CP
Midostaurin (2)	NPM1	I&U, D&A, AR, CS
Midostaurin (3)	KIT	CS
Neratinib (1)	ERBB2 (HER2)	Precautions
Neratinib (2)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	I&U, AR, CS
Nilotinib (1)	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	CS
Nilotinib (2)	UGT1A1	I&U, D&A, W&P, AR, UspP, CP, CS
Niraparib	BRCA	CP
Nivolumab (1)	BRAF	Warnings, AR
Nivolumab (2)	CD274 (PD-L1)	I&U, AR, CS
Nivolumab (3)	Microsatellite Instability, Mismatch Repair	CP, CS
Obinutuzumab	MS4A1 (CD20 antigen)	CP, CS
Olaparib (1)	BRCA	CS

Drug	Biomarker†	FDA Labeling Sections
Olaparib (2)	ERBB2 (HER2)	I&U, D&A, W&P, AR, CS
Olaparib (3)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	I&U, D&A, AR, CS
Olaratumab	PDGFRA	I&U, CS
Omacetaxine	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	CS
Osimertinib	EGFR	CP
Palbociclib (1)	ESR (Hormone Receptor)	W&P
Palbociclib (2)	ERBB2 (HER2)	I&U, AR, CS
Panitumumab (1)	EGFR	CP
Panitumumab (2)	RAS	AR, CP, CS
Pazopanib (1)	UGT1A1	AR, CP, CS
Pazopanib (2)	HLA-B	CP
Pembrolizumab (1)	BRAF	Boxed Warning, Contraindications, W&P, PCI
Pembrolizumab (2)	CD274 (PD-L1)	AR, CS
Pembrolizumab (3)	Microsatellite Instability, Mismatch Repair	I&U, D&A, CS
Pertuzumab (1)	ERBB2 (HER2)	Precautions, CP
Pertuzumab (2)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	I&U, W&P, AR, CP, CS
Ponatinib	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	CP
Raloxifene	ESR (Hormone Receptor)	CP
Rasburicase (1)	G6PD	CP
Rasburicase (2)	CYB5R	Boxed Warning, Contraindications, W&P
Ribociclib (1)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	Boxed Warning, Contraindications, W&P
Ribociclib (2)	ERBB2 (HER2)	I&U, AR, CS
Rituximab	MS4A1 (CD20 antigen)	DI, CP
Rucaparib (1)	BRCA	CP
Rucaparib (2)	CYP2D6	I&U, D&A, AR, UspP, CS
Rucaparib (3)	CYP1A2	CP
Talazoparib (1)	BRCA	D&A, Contraindications, W&P, UspP, PCI
Talazoparib (2)	ERBB2 (HER2)	I&U, D&A, AR, CS
Tamoxifen (1)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	I&U, AR, CS
Tamoxifen (2)	F5 (Factor V Leiden)	I&U, AR, CP, CS
Tamoxifen (3)	F2 (Prothrombin)	W&P
Tamoxifen (4)	CYP2D6	W&P
Thioguanine (1)	TPMT	D&A, W&P, UspP, CP
Thioguanine (2)	NUDT15	D&A, Warnings, Precautions, CP
Toremifene	ESR (Hormone Receptor)	W&P, DI, CP
Trametinib (1)	BRAF	Boxed Warning, Warnings, Precautions, UspP, CP
Trametinib (2)	G6PD	I&U, D&A, AR, CP, CS, PCI
Trametinib (3)	RAS	AR
Trastuzumab (1)	ERBB2 (HER2)	W&P
Trastuzumab (2)	ESR, PGR (Hormone Receptor)	I&U, D&A, CP, CS
Tretinoin	PML-RARA	CS
Vemurafenib (1)	BRAF	Contraindications, W&P
Vemurafenib (2)	RAS	I&U, D&A, W&P, AR, UspP, CP, CS, PCI
Venetoclax (1)	Chromosome 17p	W&P, AR
Venetoclax (2)	Chromosome 11q	I&U, CS
Venetoclax (3)	TP53	CS

Drug	Biomarker†	FDA Labeling Sections
Venetoclax (4)	IDH1	CS
Venetoclax (5)	IDH2	CS
Venetoclax (6)	IGH	CS
Venetoclax (7)	NPM1	CS
Vincristine	BCR-ABL1 (Philadelphia chromosome)	DI, UspP, CP
Legende:	Indications and Usage	I&U
	Adverse Reactions	AR
	Clinical Studies	CS
	Warnings and Precautions	W&P
	Clinical Pharmacology	CP
	Dosage and Administration	D&A
	Drug Interactions	DI
	Use in Specific Populations	UspP
	Patient Counseling Information	PCI

Tabelle A 2: Prävalenzstudien zu genetischen Alterationen (molekulares Profiling) mit FoundationOne®CDx

Autor& yearcompany	Patient population, number of Pts.	Studydesign	Abnormalities: mutations, alterations, amplifications (%)
Ross 2015 [24] FoundationMedicine	IBC, 53 pts	retrospective	Alterations: TP53: 62; MYC 32; PIK3CA 28; ERBB2 26; FGR1 17; BRCA2 15; PTEN 15 Amplification in TNBC: MYC 42; non-TNBC: MYC 28
Ross 2015 [27] FoundationMedicine	ACUPs+CUPs, 200 pts	retrospective	TP53: 55; KRAS: 20, CDKN2A: 19, MYC: 12, ARID1A:11, MCL1: 10; PIK3CA: 9; ERBB2: 8, PTEN: 7, EGFR: 6; etc.
Ross 2015 [23] FoundationMedicine	advUroCa, 295 pts	retrospective	CDKN2A: 34; FGFR3: 21; PIK3CA: 20; ERBB2: 17
Schwaederle 2015 [25] FoundationMedicine	diverse Ca, 439 pts. GIS: 110, breast: 83, brain: 62, gynaecologic: 37, head& neck:34, hematologic: 36, melanoma: 32, lung: 27, other:18	retrospective	Mutations: 62, amplifications: 29 TP53: 44, KRAS: 16, PIK3CA: 12, CDK: 11, MYC: 10, PTEN: 10, etc. Median n alterations: 3 (0-16)
Drilon 2015 [28] FoundationMedicine	LungCa, 31 Pts. (negative for genomic alteration in prior testing)	prospective	Alterations (approved drugs): 25.8 (8/31): EGFR, BRAF V600E, ALK, ROS1, RET Alterations (trial drugs): 38.7 (12/31): CDK, EGFR, ERBB2, FGFR, KRAS, MDM
Vigneswaran* 2015 [29]	advNSCLC, 160 pts	retrospective	EGFR: 34; KRAS: 44; ALK: 11; ROS1: 1; RAF1: 3; RET: 16; ERBB2: 5; PIK3CA: 19; MET: 11; CBL: 10;
Uzilov 2016* [26]	diverseCa, 39 pts breast, CRC, MTC,	prospective	CRC: APC, KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA, PTEN, EGFR, TP3 Breast: HER2, PIK3CA, CCND1, TP53, MAP3K1/2K4, PTN, AKT1/3
Shen 2016 [30]	diverseCa, 3210 pts Breast: 986, CRC: 154, Lung (Ad): 248, Lung SCC: 178, Ovarian: 316, Glioblastoma: 283, Endometrial: 248, Kidney: 491, Head/neck: 306		Mutations: Breast: PIK3CA 32.05; MAP3K1 7.1; PTEN 3.55; MAP2K4 3.24; CRC: KRAS 37.99; PIK3CA 16.88; ATM 13.64; BRAF 12.99; NRAS 9.74; Lung (Ad): KRAS 24.19; NF1 11.29; EGFR 10.89; KDR 10.48; HGF 10.08; Lung SCC: PIK3CA 15.17; CDKN2A 14.61; NF1 11.08; NOTCH1 7.87; PTEN 7.87; Ovarian: NF1 2.53; BRCA1 2.22; BRCA2 2.22; EGFR 1.90, KIT 1.58; Glioblastoma: PTEN 30.74; EGFR 26.15; PIK3R1 11.31; PIK3CA 10.60; NF1 10.25; Endometrial: PTEN 64.92; PIK3CA 53.23; PIK3R1 33.47; KRAS 21.37; FGFR2 12.50; Kidney: BAP1 8.55; MTOR 5.09; PTEN 3.67; ATM 2.44; PIK3CA 2.44 Head/neck: CDKN2A 21.57; PIK3CA 20.92; NOTCH1 19.28; ATR 5.88; NOTCH2 5.23;
Gong 2017 [31]	mCRC, 138 Pts.	retrospective	KRAS: 49.3; BRAF: 5.8; RAS+RAF: 1.4. KRAS alterations: 42.7, KRAS amplifications: 6.3; BRAF alterations: 6.5 Wild type (alterations+amplifications): 42.8 (NRAS,ARAF, RAF1,ERBB2,MET, AKT1/2)
Kutahyaliloglu 2019 [32]	advParathyroidCa, 11 pts	prospective	Mutations: PI3K: 36.4; TP53: 27.3; SDHA, TERT,DICER1
Chung 2019 [33] FoundationMedicine	ProstateCa, 3476 tumors	prospective	Alterations: TP53: 44; PTEN: 32; TMPRESS2-ERG: 31; AR: 23;

* only data on FoundationOneCDx extracted, ACUPs – adenocarcinomas of unknown primary site; Ad – lung adenocarcinoma, adv – advanced, Alt – alterations, CUPs- carcinomas of unknown primary site; GIS – gastrointestinal carcinoma, IBC – inflammatory breast cancer, mCRC – metastatic colorectal carcinoma, mHCC – metastatic hepatocellular carcinoma; MSI-H – Microsatellite instability status, MTC – medullary thyroid carcinoma, NGS – next-generation sequencing, pp – per patient, PR – partial response, SCC – lung squamous cell carcinoma, TMB- Tumor mutation burden, TNBC – triple negative breast cancer, UroCa – Urothelialcarcinoma

Öffentliche Initiativen (wenige Beispiele):

In **Schweden** ist der Aufbau von **Genomic Medicine Sweden (GMS)** im Gange, einer nationalen Initiative mit regionalen Zentren zur Stärkung der „Präzisionsmedizin“, um eine gleichberechtigte und qualitativ hochwertige Versorgung zu ermöglichen[62].

In den **Niederlanden** ist das PATH-Projekt, einem – seit 2017 etablierten – **nationalen Netzwerk PALGA** (<https://www.palga.nl/>) bestehend aus histo- und cytopathologischen ExpertInnen sowie OnkologInnen, PulmologInnen etc. zu nennen, die gemeinsam an einem Archiv und Register zu genetischen Mutationen zur Prädiktion von Tumoransprechen zusammenarbeiten. Das Projekt wird von der nationalen Forschungsgesellschaft ZonMW gefördert.

Als weiteres Projekt kann **FORTiTher** (Forschungsverbund Tumordiagnostik für Individualisierte Therapie), gefördert seit 2019 von der Bayrischen Forschungstiftung, in **Deutschland** genannt werden (<https://www.med.uni-wuerzburg.de/fortither/startseite/>).

Das **Netzwerk genomische Medizin** Lungenkrebs (<https://ngm-cancer.com/>) umfasst 380 regionale Kooperationspartner aus Krankenhäusern, niedergelassenen OnkologInnen und weiteren FachärztInnen.



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment